

Entwicklung einer modularen Synthese chimärer Makrolidantibiotika aus Zuckern

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

eingereicht an der Bayreuther Graduiertenschule für Mathematik und Naturwissenschaften der
Universität Bayreuth

vorgelegt von

Michael Ostermeier

geboren in Bayreuth

Bayreuth 2015

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2011 bis April 2014 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie I unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Rainer Schobert angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Bayreuther Graduiertenschule für Mathematik und Naturwissenschaften (BayNAT) der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am: 17.03.2015

Zulassung durch Leitungsgremium: 25.03.2015

Wissenschaftlichen Kolloquium: 12.06.2015

Amtierender Direktor: Prof. Dr. Franz Xaver Schmid

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Erstgutachter)

Prof. Dr. Karlheinz Seifert (Zweitgutachter)

Prof. Dr. Peter Strohrriegel (Vorsitz)

Prof. Dr. Matthias Ullmann

Meiner Familie

„Ich weiß, dass ich nichts weiß“

SOKRATES

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis.....	11
Abkürzungsverzeichnis	14
A Allgemeiner Teil	18
1. Einführung.....	18
2. Makrocyclen: Anwendung und Wirkung.....	21
2.1 Makrocyclische Enzym-Inhibitoren.....	21
2.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	24
2.3 Inhibitoren von Protein-Protein-Interaktionen	27
3. Makrocyclisierungsreaktionen	29
3.1 Lactonisierung und Lactamisierung	29
3.2 S_N2 - und S_NAr -Reaktionen.....	31
3.3 Ringschlussmetathese.....	32
3.4 Klick-Chemie	33
3.5 Thiol-En-Reaktion.....	34
3.6 Cyclisierungen mit Ruthenium-Komplexen.....	35
3.7 Kupfer-gestützte Cyclisierungen.....	35
3.8 Palladium-katalysierte Ringschlussreaktionen.....	36
3.9 HORNER-WADSWORTH-EMMONS- und WITTIG-Reaktion	40
3.10 Multikomponenten-Reaktionen.....	41
3.11 Ringerweiterungen	43
3.12 MITSUNOBU-Reaktion.....	44
3.13 Freie Radikal-Chemie	44
3.14 Weitere Methoden	45
4. Makrolid-Antibiotika	46

4.1	Die Erythromycin-Gruppe.....	46
4.2	Epothilone	48
4.3	Avermectine	48
4.4	Polyen-Makrolide.....	49
4.5	Weitere Makrolid-Antibiotika.....	51
B	Spezieller Teil	53
5.	Totalsynthese von (+)-Chloriolid	53
5.1	Entdeckung und biologische Wirkung von Chloriolid.....	53
5.2	Bekannte Synthesen von (+)-Chloriolid.....	55
5.3	Darstellung von (+)-Chloriolid aus einem C-6- und einem C-4-Baustein	60
5.4	Darstellung von (+)-Chloriolid aus einem C-7- und einem C-3-Baustein	84
5.5	Eigenschaften von (+)-Chloriolid.....	95
5.6	Anbindung von D-Desosamin an (+)-Chloriolid	99
6.	Baukastensynthese	101
7.	Beiträge zur Synthese von (+)-Aspicilin.....	102
7.1	Entdeckung und biologische Eigenschaften von (+)-Aspicilin.....	102
7.2	Synthesen von (+)-Aspicilin nach QUINKERT	103
7.3	Darstellung von (+)-Aspicilin	106
8.	Zusammenfassung.....	112
	Summary	117
C	Experimenteller Teil.....	122
9.	Materialien und Methoden	122
10.	(+)-Chloriolid	124
10.1	Synthese des C-6-Zuckerbausteins.....	124
10.2	Synthese des C-4-Spacers	139
10.3	Synthese von Building-Block Varianten.....	146

10.4	Synthese des C-7-Zuckerbausteins.....	155
10.5	Synthese des C-3-Spacers	162
10.6	Kupplung der Bausteine und Ringschluss.....	168
10.7	D-Desosamin-Baustein	183
11.	(+)-Aspicilin.....	186
11.1	Darstellung des C-10-Spacers	186
D	Literaturverzeichnis.....	198
	Publikationsliste	214
	Danksagung	215
	(Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen.....	217

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

δ	chemische Verschiebung
λ	Wellenlänge
ν	Wellenzahl
Ac	Acetyl
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ANF	atriales natriuretisches Peptid
BBN	Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
br	breit
Bu	Butyl
c	Konzentration
CAL-B	<i>Candida antartica</i> -lipase
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	dubliziertes Dublett
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
Dibal-H	Diisopropylaluminiumhydrid
DIPE	Diisopropylether
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan

DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Ethoxyethyl
EI	Elektronenionisation
Et	Ethyl
eq	Äquivalente
GABA	γ -Aminobuttersäure
GPCR	<i>G protein-coupled receptor</i>
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDAC	Histon-Deacetylase
HFIP	Hexafluorisopropanol
His	Histidin
HMDS	Hexamethyldisilazan
Hsp90	<i>heat shock protein 90</i>
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Ile	Isoleucin
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
m	Multiplett
M	Molarität
M ⁺	Molekülion
m/z	Masse/Ladung
Me	Methyl
MIC	minimale inhibitorische Konzentration
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MS	Massenspektrometrie

Ms	Methansulfonyl
MTT	3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
N	Normalität
NEF	Neutral Endopeptidase
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
Pr	Propyl
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PHB	Polyhydroxybuttersäure
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluolsulfonat
Pyr	Pyridin
<i>p</i> -TosOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
quant.	quantitativ
RCM	<i>ring closing metathesis</i>
R_f	Retentionsfaktor
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl

TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TDCI	Thiocarbonyldiimidazol
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Tri <i>is</i> opropylsilyl
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
VCAM	<i>vascular cell adhesion molecule</i>

A ALLGEMEINER TEIL

1. EINFÜHRUNG

Die Organische Chemie ließ sich zunächst leicht von den anderen Teilbereichen der Chemie abgrenzen. Ihr wurden definitionsgemäß zunächst alle Stoffe zugeordnet, aus denen Pflanzen und Tiere bestanden, die also als Produkte des Lebens zu betrachten sind. Der sehr komplexe Aufbau dieser Verbindungen und die Tatsache des noch unzureichenden Entwicklungsstands der Chemie, führten zu der Annahme, dass eine Art „Lebenskraft“ für die Bildung organischer Verbindungen verantwortlich ist. Diese stand im Gegensatz zu den in der anorganischen Natur wirkenden Kräften. Im Jahre 1828 wurde diese idealistische Auffassung durch WÖHLER, mit der Synthese von Harnstoff aus Kaliumcyanat und Ammoniumsulfat, widerlegt. WÖHLER bewies damit, dass eine Substanz organischen Ursprungs aus anorganischen Stoffen synthetisiert werden kann. Dies brachte die damalige Vorstellung ins Wanken, dass organische Substanzen grundsätzlich nur von Lebewesen durch die „Lebenskraft“ hergestellt werden können.^[1] Diese Anschauungen gehören mittlerweile der Vergangenheit an und die Organische Chemie wird im Allgemeinen als die Chemie der Verbindungen des Kohlenstoffs gesehen. Der Teilbereich der Naturstoffchemie beschäftigt sich dabei im Speziellen mit der Isolierung, Strukturaufklärung, Synthese und den chemischen Eigenschaften der in Organismen vorkommenden Verbindungen.

Die von Organismen gebildeten Stoffe lassen sich weiter unterteilen. Verbindungen, die im Zuge des Primärstoffwechsels entstehen und für den Erhalt der zellulären Grundfunktionen essentiell sind, werden als Primärmetabolite bezeichnet. Ihnen zuzuordnen sind beispielsweise: Aminosäuren, Zucker, Vitamine sowie Nucleotide. Dem gegenüber stehen die Sekundärmetabolite, die für das Wachstum und Überleben zunächst nicht notwendig zu sein scheinen, jedoch vielfältige Funktionen in Form von beispielsweise Boten- und Abwehrstoffen erfüllen.^[2] Eine wichtige Rolle nehmen organische Verbindungen sowohl bei der Kommunikation zwischen Organismen, als auch bei Regulationsvorgängen in der Lebensform selbst ein. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die wichtigsten biogenen Stoffe, die für die Wechselwirkungen zwischen Organismen verantwortlich sind, gegeben werden (siehe Abbildung 1).

Hormone sind ganz allgemein Stoffe, die die Koordination verschiedener Zellarten sowie von Geweben und Organen regeln. Die Kommunikation zwischen Individuen einer Art steuern

Pheromone. Antibiotika sind Verbindungen, die von Mikroorganismen gebildet werden und Wachstum sowie Vermehrung anderer Mikroorganismen unterdrücken. Phytoalexine sind antimikrobielle beziehungsweise fungizide Wirkstoffe, die von höheren Pflanzen nach Infektionen gebildet werden. Im Gegensatz dazu stehen Phytotoxine, die wiederum auf Pflanzen wachstumshemmend oder giftig wirken. Stoffe, die Pflanzen bilden, um sich vor Fraßfeinden zu schützen, werden als Fraßgifte bezeichnet. Sie sollen in der Regel nur Fraßschäden verhindern, töten dabei aber nicht direkt. Eine weitere Klasse stellen biogene Pestizide dar, die sich nach ihrer Wirkung gegen Pilze (Fungizide), Insekten (Insektizide) und Pflanzen (Herbizide) weiter unterteilen lassen. Von besonderem Interesse unter all diesen Verbindungen sind dabei Naturstoffe, die erwünschte (Arzneistoffe, Rauschmittel) oder auch unerwünschte (Vergiftung, Krebsentstehung, Allergien) Wirkungen auf den Menschen haben. Viele Wirkstoffe biogener Herkunft haben wesentlich zur Aufklärung biochemischer und molekularbiologischer Prozesse beigetragen und damit die Grundlage für eine gezielte Arzneistoffentwicklung gelegt.^[1]

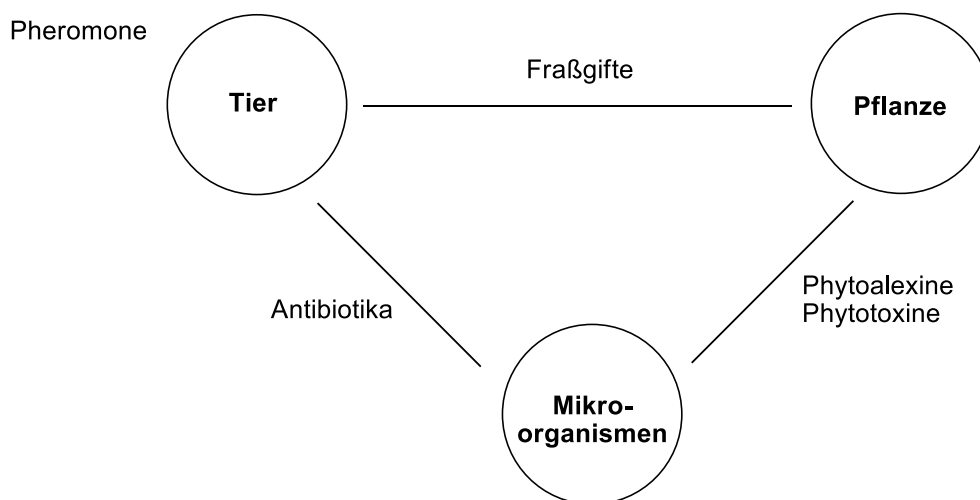


Abbildung 1: Interaktion verschiedener Botenstoffe

Die Synthese von Naturstoffen stellt bis heute eine Herausforderung für den Synthesechemiker dar. Es müssen stereochemische und regioselektive Kriterien beachtet werden, um die komplizierten Verbindungen gezielt zu verändern oder gar gänzlich zu synthetisieren. Da Naturstoffe aus natürlichen Quellen zumeist nur in geringem Maße verfügbar sind, müssen sie oft von Grund auf synthetisiert werden, um eine ausreichende Menge für breite biologische Untersuchungen zugänglich zu machen. Die weiterführenden

Aufgaben des Naturstoffchemikers bestehen nun darin Modifizierungen der Verbindungen zu generieren und aktive Teilstrukturen zu erkennen. Daraus können Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden um die Aktivität zu steigern, Nebenwirkungen gering zu halten sowie die pharmakologischen und chemischen Eigenschaften der Wirkstoffe zu optimieren.^[3]

2. MAKROCYCLEN: ANWENDUNG UND WIRKUNG

Im Bereich der Naturstoffe kommt Makrocyclen eine Sonderstellung zu, da es ihnen möglich ist ringspannungsfrei zahlreiche Konformationen einzunehmen. Diese Eigenschaft ist essentiell für molekulare Erkennungsprozesse, zum Beispiel für Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen.^[4]

Makrocyclische Wirkstoffe wurden erfolgreich auf die meisten Target-Klassen angewandt. Die häufigsten Ziele sind Proteasen und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Die dritte Klasse und die Klasse mit dem vermeintlich größten Potential sind Inhibitoren von Protein-Protein-Interaktionen.^[5]

2.1 Makrocyclische Enzym-Inhibitoren

Die Suche nach Enzyminhibitoren beginnt oft mit Röntgenuntersuchungen des Enzym-Substrats oder des Enzym-Substrat-Komplexes. Zur Optimierung von Protease-Inhibitoren ist

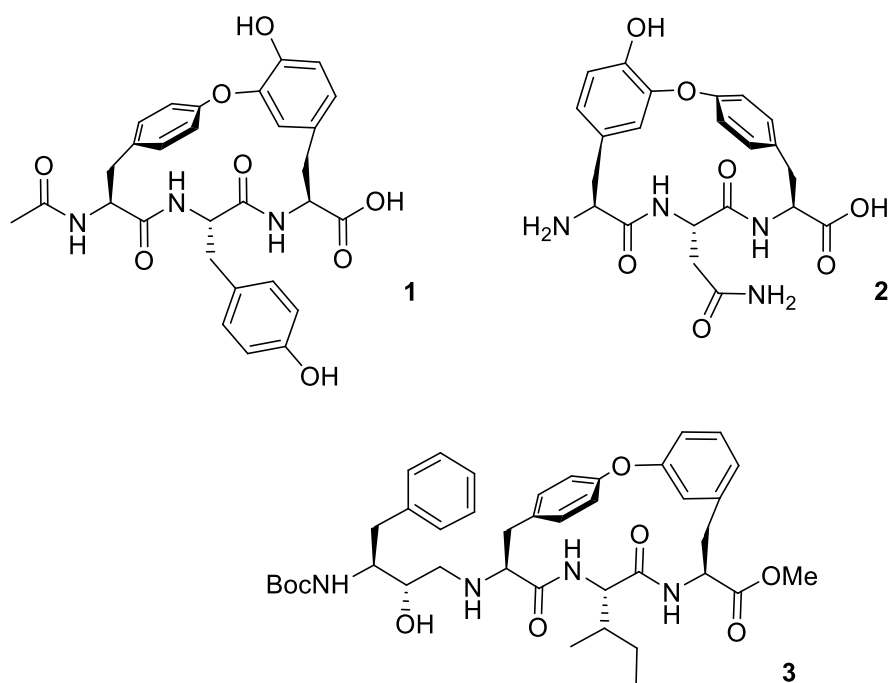


Abbildung 2: Inhibitoren mit macrocyclischem Biphenyl-Ether-Rückgrat

Makrocyclisierung ein probates Mittel, um die konformelle Stabilität einer Leitstruktur zu konservieren und die Polarität der Verbindung zu reduzieren sowie eine hohe Proteolyse-Stabilität zu erzielen.^{[6],[7],[8]} Röntgenstrukturen von Enzymen deckten auf, dass Proteasen ihre Liganden in der β -Faltblatt-Struktur erkennen, woraus sich bestimmte Strukturanforderungen an Inhibitoren ergeben.^[9] Dies wird auch bei vielen natürlich vorkommenden makrocyclischen Protease-Inhibitoren beobachtet, wie zum Beispiel ACE-Inhibitor **1** und Aminopeptidase-B-Inhibitor **2**.^[10] Die als Vorbild, für die Synthese vieler weiterer Protease-Inhibitoren herangezogen wurden, wie beispielsweise dem HIV-Protease-Inhibitor **3**.^[11]

Makrocyclisierungen wurde in den 1980er Jahren als ein effizienter Weg gesehen, um die Konformation von Peptiden so festzulegen, dass sie denen in Enzym-Inhibitor-Komplexen sehr ähnlich sind.^[7] Die gegenseitige Erkennung über kurze oder lange Distanzen hat konformelle Auswirkungen auf beide, sodass die Entwicklung von selektiven Inhibitoren erschwert wird.^{[12],[13],[14]} Im Folgenden sind Beispiele für den Optimierungsprozess von Protease-Inhibitoren verschiedener chemischer Klassen angeführt. Diese sollen einen Einblick in das Potential und die Herausforderungen, die mit der Entwicklung von makrocyclischen Protease Inhibitoren verbunden sind, geben.

2.1.1 Renin-Inhibitoren

Renin gehört zu den Aspartyl-Proteasen und katalysiert den ersten geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Renin-Angiotensin-Kaskade. Diese spielt eine Rolle bei der Regu-

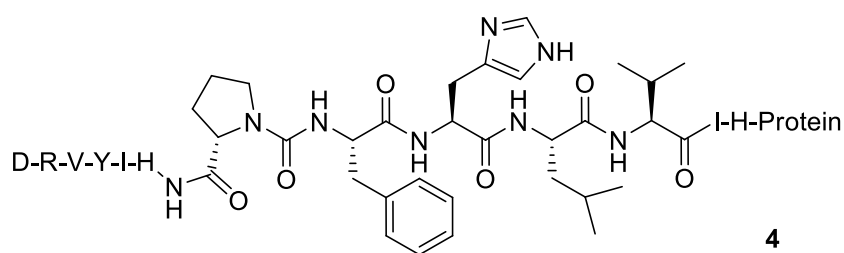


Abbildung 3: Angiotensinogen (**4**)

lierung des Blutdrucks. Die Tatsache, dass Angiotensinogen (**4**) das einzig bekannte Substrat dieser Aspartyl-Protease ist, macht es zu einem sehr spezifischen Ziel.^[15] Die ersten makrocyclischen Renin-Inhibitoren **5**, basierten auf einer Makrocyclisierung des bioaktiven

Angiotensinogen-Fragments.^{[16],[17]} Daraus konnte ein Zusammenhang zwischen der Auswirkung der Makrocyclisierung und der Ringgröße auf die Stärke der Inhibierung abgeleitet werden. Weitere Optimierungen, wie die Lactamisierung zwischen anderen Sequenzen des bioaktiven Angiotensinogen-Fragments, führten zu Proteolyse-beständigeren (gegenüber Chymotrypsin) und noch stärkeren Inhibitoren, wie zum Beispiel **6**.^[18]

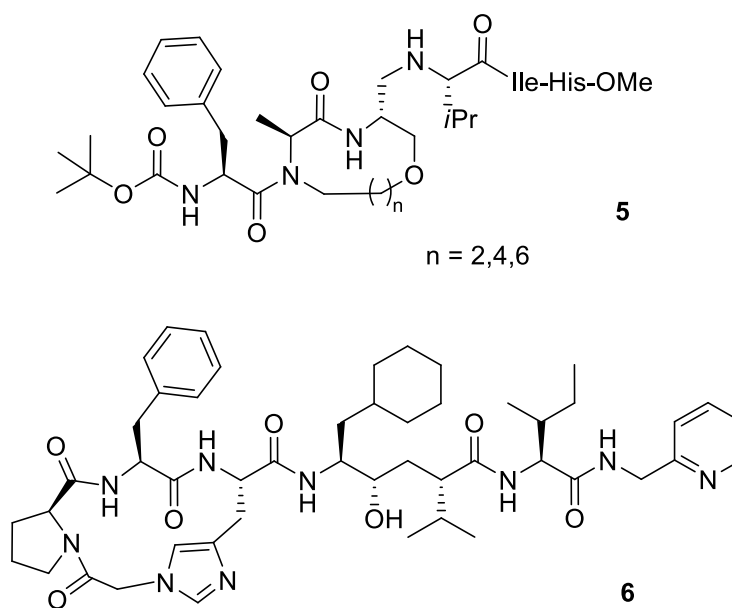


Abbildung 4: Renin Inhibitoren **5** und **6**

Diese Beispiele von Renin-Inhibitoren verdeutlichen, wie eine bestmögliche Enzym-Inhibierung durch die Optimierung des Makrocycluses von Peptidomimetika erreicht werden kann. Unter Einbezug verschiedener Isostere sowie der oralen Anwendbarkeit führte der Entwicklungsprozess zu sehr potenten Renin-Inhibitoren.

2.1.2 Neutral Endopeptidase 24.11 Inhibitoren

Neutral Endopeptidase (NEP) 24.11 ist eine Zink-Metalloprotease, die verantwortlich für den ersten Hydrolyse-Schritt des atrialen natriuretischen Peptids (ANF) ist. ANF ist ein hormonelles Ziel für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufgrund seiner Beteiligung an Natriurese, Diurese und der Senkung des Blutdrucks. Die Topologie der Inhibitoren wurde der Röntgenstruktur eines linearen Inhibitors von Thermolysin nachempfunden.^[19] Nach vielen Optimierungen des Amidrestes wurde **7** erhalten, welches NEP 24.11 im subnanomolaren

Bereich inhibiert. Die Verbindungen **7**, **8** und weitere Analoga wurden durch zwei aufeinanderfolgende Ringerweiterungen aus Cyclooctanon erhalten. KSANDER beschrieb zwei ähnliche Klassen von NEP Inhibitoren. Die erste basiert auf dem *ortho*-substituiertem Makrocyclus **9** und zeigte starke NEP Inhibition mit hoher Selektivität auf das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE). Weitere Computergestützte Optimierungen führten zu dem

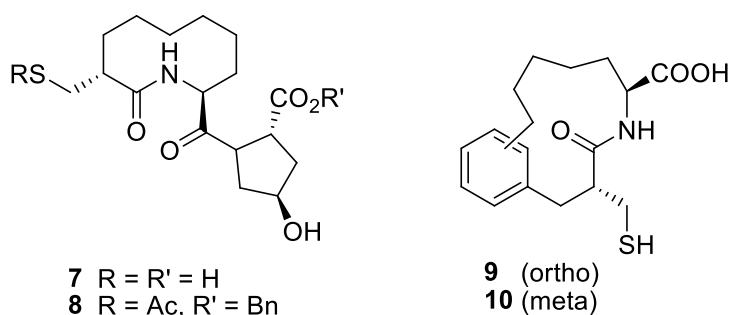


Abbildung 5: Beispiele für Neutral Endopeptidase 24.11 Inhibitoren

meta-substituierten Analogon **10**, welches sowohl NEP als ACE inhibiert. Die Stereochemie des Methylthiol-Restes zeigte sich maßgeblich für die Stärke der Enzym-Inhibierung verantwortlich. Die Beispiele zeigen, wie die Balance zwischen konformationsbedingten Einschränkungen und die Flexibilität des makrocyclischen Rückgrats ausgenutzt werden kann, um die Selektivität zu steuern.^{[20],[21]}

Neben den vorgestellten Klassen gibt es noch eine Reihe weiterer Inhibitoren, wie beispielsweise Thrombin-Inhibitoren, HIV-Protease-Inhibitoren, HCV-NS3-Protease-Inhibitoren und noch viele weitere.^[5]

2.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) machen die größte Klasse von pharmazeutisch relevanten Zielen aus, die 30–40% der aktuell vermarkteten Medikamente umfasst. Die Struktur von GPCR-Liganden profitiert nur wenig von Strukturaufklärung, da bisher nur fünf GPCR-Röntgenstrukturen bekannt sind, im Gegensatz zu mehreren tausend für Proteasen. Typischerweise wird das Design von GPCRs an die wenigen Rezeptoren, deren Aussehen bekannt ist, angepasst. Im Vergleich zu Proteasen, deren Aussehen auf rationale Strukturanpassungen zurückgeht, ergibt sich eine große Diskrepanz. Die Identifizierung von

synthetischen GPCR Liganden findet nahezu ausschließlich über Hochdurchsatz-Screenings von Substanzbibliotheken statt.

Die Lokalisierung auf der Zelloberfläche ist ein Vorteil der GPCRs aufgrund der besseren Zugänglichkeit gegenüber intrazellulären Zielen. Dieser Unterschied zu Proteasen ist äußerst signifikant, da Moleküle, deren Ziele GPCRs sind, nicht in Zellen eindringen müssen. Makrocyclische Verbindungen haben sich dabei als privilegiert für GPCRs erwiesen.^{[22],[23],[24]}

2.2.1 CXCR4-Antagonisten

Die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4 sind Cofaktoren für den Eintritt von HIV in die Wirtszellen. Den Zelleintritt des Virus zu verhindern, stellt einen neuen Ansatz dar und ergänzt frühere, die auf die Hemmung der intrazellulären viralen Enzyme bauen. Während der CCR5-Rezeptor typischerweise mit frühen Phasen einer HIV-Infektion assoziiert wird und von M-tropen Viren angegangen wird, wird der CXCR4-Rezeptor in der Regel mehr von pathogenen T-Typ-Viren angegriffen. Die ersten Makrocyclen, die als CXCR4-Inhibitoren identifiziert werden konnten, waren Bis-Tetraazamacrocyclen.^[25] Dabei wurde gezeigt, dass **13** eine Wechselwirkung des CXCR4-Rezeptors mit seinem zugehörigen Liganden verhindert.

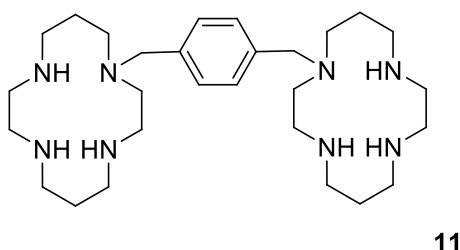


Abbildung 6: Bis-Tetraazamacrocyclus **11**

Der wirksamste Makrocyclus dieser Reihe hemmt die HIV-1-Replikation bei einer Konzentration von 0,005 µg/mL und zeigt keine Zytotoxizität bis zu Konzentrationen von 500 µg/mL.^[26] Analysen einer Reihe von Analoga demonstrierten, dass beide Makrozyklen für hohe antivirale Aktivität notwendig sind. Zudem sind die Ringgröße, der Abstand zwischen den Ringen sowie das Fehlen weiterer Substituenten am Stickstoff wichtige Parameter für die Aktivität.^[27] Aufgrund der fehlenden oralen Bioverfügbarkeit muss **11**

intravenös verabreicht werden. Dies stellt einen großen Nachteil in der Anwendbarkeit dar, da viele Anti-HIV-Medikamente oral eingenommen werden können. Trotzdem wurde **11** vor kurzem als HIV-Therapeutikum zugelassen, zumal es auch Potential für Entzündungs-erkrankungen, Krebs und Stammzellenmobilisierung birgt.^{[28],[29]} Die Forschung nach oral verabreichungsfähigen CXCR4-Antagonisten ist im Gange.^[30]

2.2.2 Montilin-Antagonisten

Motilin ist ein Peptidhormon, bestehend aus 22-Aminosäuren, das überwiegend auf einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor wirkt, der im Gastrointestinaltrakt lokalisiert ist. Der Motilin-Rezeptor ist an der Motorfunktion des Gastrointestinaltraktes beteiligt und stellt daher ein potentiell Behandlungziel bei Beschwerden in diesem Bereich dar. Mehrere Agonisten des Motilinrezeptors, fast alle mit Makrolid-Kernstrukturen, die von Erythromycin abgeleitet sind, befinden sich in klinischer Entwicklung. Ein Hochdurchsatz-Screening ergab den Motilin Antagonisten **12**, der über sehr hohe Wirksamkeit verfügt ($IC_{50} = 137$ nM). Optimierungsarbeiten führten zu einer Reihe von Verbindungen mit Wirksamkeiten im niedrigen nanomolaren Bereich, einschließlich Analoga mit unnatürlichen Aminosäuren. Von

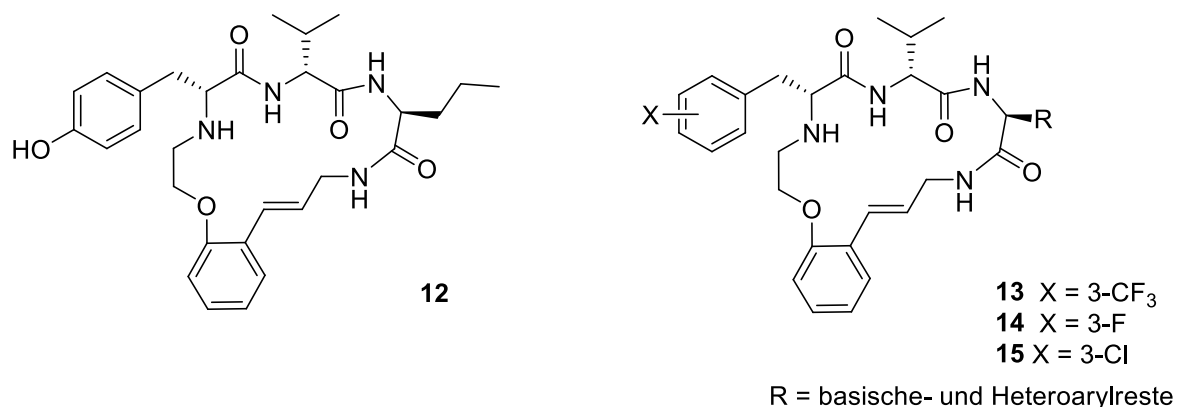


Abbildung 7: Motilin-Antagonisten **12–15**

diesen zeigten besonders Verbindungen **13–15** eine außerordentlich gute Wirksamkeit. Ringgröße, die chemische Natur der vier Fragmente, und die Stereochemie wurden systematisch variiert, was bestätigte, dass die DDL-Stereochemie für die Aminosäure-Sequenz klar bevorzugt ist.^{[31],[32]}

2.3 Inhibitoren von Protein-Protein-Interaktionen

Makrozyklen sind bestens geeignet als Inhibitoren von Protein-Protein-Interaktionen. Die beteiligten Reste, im aktiven Zentrum, nehmen dabei typischerweise eine Oberfläche von mehreren hundert Å² ein.^{[33],[34]} Makrozyklen können topologisch definierte Oberflächen mit bestimmter konformationeller Flexibilität einnehmen und sind daher ideal als potentielle Mimetika für die Interaktion im aktiven Zentrum. Zusätzlich ist Makrocyclisierung eine effiziente Methode, um eine Abnahme der Polarität zu erreichen und so eine bessere Zellgängigkeit zu ermöglichen.^[35] Ein aussagekräftiges Beispiel für die besondere Bedeutung makrozyklischer Strukturen, in diesem Bereich, ist in den vielen makrozyklischen Naturstoffen und deren Analoga, die Wirkung als Inhibitor von Hsp90 zeigen, zu finden.^{[36][37]}

2.3.1 Sonic-Hedgehog-Modulatoren

Beim Screening, von auf dem Polyketidweg entstandenen Makrocyclen, auf das Sonic-Hedgehog-Protein wurde Makrocyclus **16** als Modulator identifiziert.^[38] Der Sonic-Hedgehog-Pfad wird mit mehreren Krebserkrankungen und Entwicklungsstörungen in Verbindung gebracht. Optimierungen des Gerüsts von **16** führten zu dem makrozyklischen Inhibitor **17**, der in der Lage ist den Weg mit IC₅₀ = 4 µM vollständig zu inhibieren. Dabei

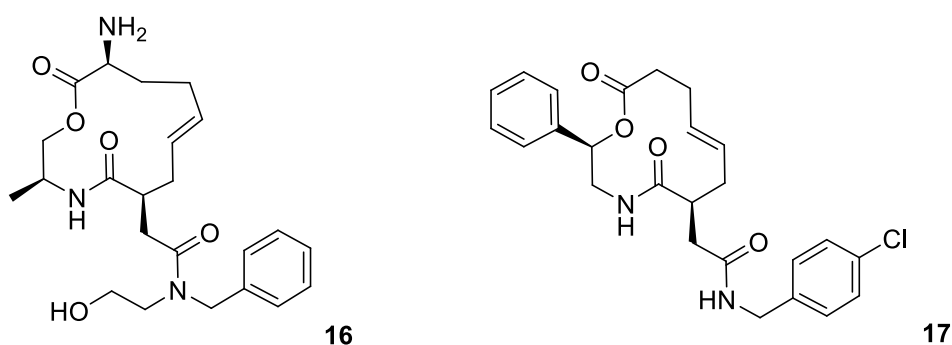


Abbildung 8: Makrozyklische Sonic-Hedgehog-Inhibitoren **16** und **17**

zeigte **17** keine beobachtbare Cytotoxizität. Dies stellt ein sehr gutes Beispiel für das breite Potenzial von synthetischen Makrozyklen, die natürlichen Vorläufern entstammen, zur Störung von Protein-Protein-Wechselwirkung dar.

2.3.2 Neurotrophin-Mimetika

Makrocyclus **18** wurde als Agonist des TrkA-Rezeptors identifiziert, er besitzt zusätzlich eine hohe Affinität zu dem Neurotrophin-Nervenwachstumsfaktor.^[39] Makrocyclus **18** blockt selektiv und in sehr geringen Konzentrationen ($IC_{50} = 4 \mu M$) TrkA-Rezeptor-Wechselwirkungen. Dieser Effekt wurde nicht in der Anwesenheit des epidermalen Wachstumsfaktors beobachtet, was für eine hohe Spezifität für Nervenwachstumsfaktoren spricht. Einige Zeit darauf, wurde der auf dem gleichen Grundgerüst basierende Makrocyclus **19** beschrieben. Die beiden Makrocyclen **18** und **19** verdeutlichen die Fähigkeit von relativ kleinen Makrocyclen, große Proteine nachzuahmen.^{[40],[41]}

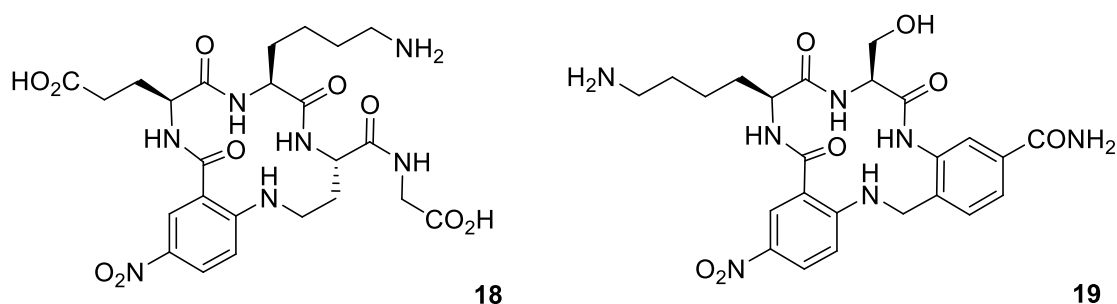
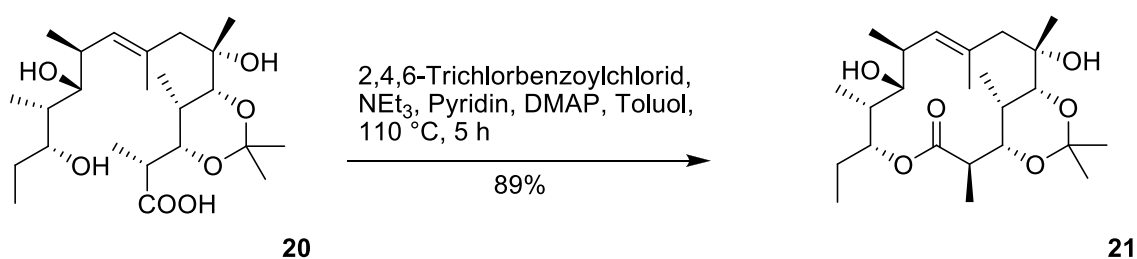


Abbildung 9: TrkA- Agonisten **18** und **19**

3.1 Lactonisierung und Lactamisierung

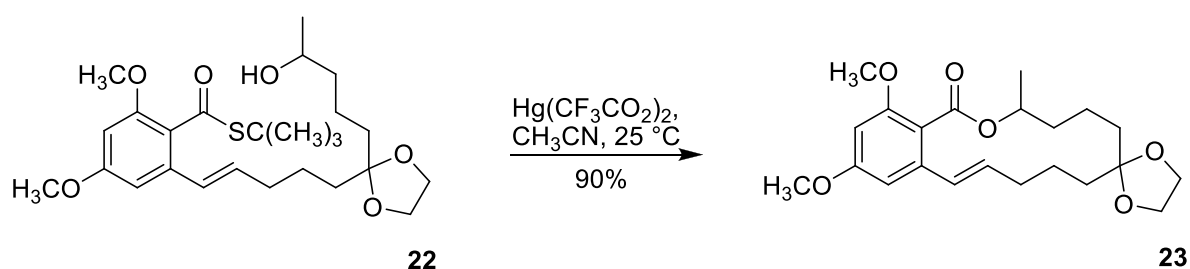
Methoden wie Lactonisierung und Lactamisierung zählen zu den klassischen Methoden zur Darstellung makrocyclischer Ringsysteme.^{[42],[43],[44]} Es gibt eine große Vielfalt an Kupplungsreagenzien, die der Methodik eine breite Anwendung ermöglichen. Besonders in der Peptidchemie kann auf ein breites Instrumentarium an Makrocyclisierungsreagenzien zurückgegriffen werden.^[45] Viele Methoden zur Lactonisierung wurden zudem im Zuge der Synthesen verschiedener makrocyclischer Naturstoffe, wie **21** entwickelt (siehe Schema 1). Zu den Vorteilen dieser Art von Makrocyclisierungen sind zu zählen, dass ihre Chemie bestens bekannt und sehr etabliert ist. Zudem steht eine breite Auswahl an verfügbaren Reagenzien bereit, die für variable Ringgrößen praktikabel sind. Letzlich sind Lactonisierungen und Lactamisierungen gute Methoden für einen finalen Ringschluss, wobei die seco-Säuren einfach an der Festphase oder in Lösung aufgebaut werden können. Diese Methodik stellt jedoch nicht für alle Zielmoleküle einen geeigneten Zugang dar, da sie auf Hochverdünnung angewiesen ist, um die Entstehung von dimeren und oligomeren Nebenprodukten gering zu halten.^{[46],[47]}



Schema 1: Lactonisierung per YAMAGUCHI-Veresterung bei der Synthese von Erythronolid B (**21**)

3.1.1 Makrolactonisierung nach MASAMUNE

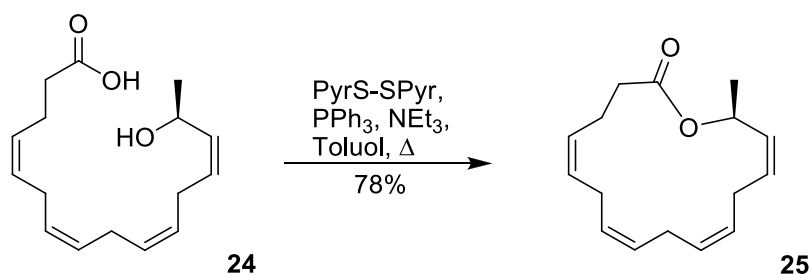
Ein Verfahren, dass eine Lactonisierung über die Aktivierung von ω -Hydroxycarbonsäuren vorsieht wurde von MASAMUNE beschrieben.^[48] Die Methode verläuft über *S*-tert-Butylthioester unter Quecksilbertrifluoracetat-Katalyse in Acetonitril unter großer Verdünnung. Schema 2 zeigt die Cyclisierung von **22** zu (\pm)-Zearalenon-Dimethylether (**23**) in sehr guter Ausbeute unter milden Bedingungen.^[49]



Schema 2: Lactonisierung nach MASAMUNE zu (\pm)-Zearalenon-Dimethylether (**23**)

3.1.2 Makrolactonisierung nach COREY und NICOLAOU

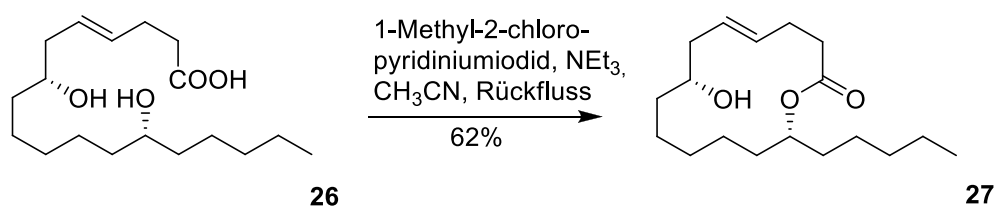
Das von COREY und NICOLAOU entwickelte Verfahren sieht die Cyclisierung von ω -Hydroxycarbonsäuren mit 2,2'-Dipyridyldisulfid und Triphenylphosphin vor.^[50] Die Lactone werden durch längeres erwärmen einer stark verdünnten Lösung eines entsprechenden 2-Pyridinthioesters erhalten. Bei am Reaktionszentrum hoch substituierten *seco*-Säuren verläuft der Ringschluss aufgrund sterischer Hinderung sehr langsam. Anwendung fand diese Variante beispielsweise bei der Synthese von Aplyolid (**25**).^[42]



Schema 3: Ringschlussreaktion zu Aplyolid (**25**)

3.1.3 Makrolactonisierung nach MUKAIYAMA

MUKAIYAMA führte 1976 eine neue Lactonisierungsmethode von ω -Hydroxycarbonsäuren unter Verwendung von 1-Methyl-2-chloropyridiniumiodid ein.^[51] Die Methode verläuft über eine hoch aktive Acyloxypyridinium-Species, die schließlich zur Cyclisierung führt. Die Methodik fand in zahlreichen Totalsynthesen Anwendung, wie beispielhaft die Laktonisierung zu Gloeosporon (**27**) veranschaulicht.^[42]

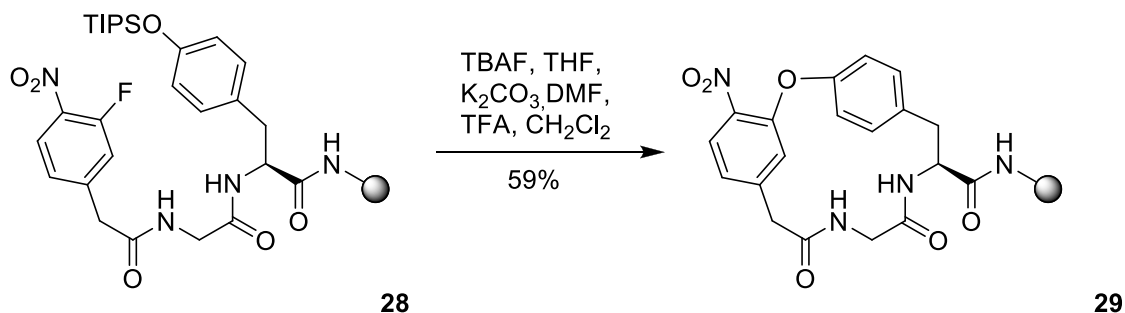


Schema 4: Lactonisierung zu Gloeosporon (**27**)

3.2 S_N2 - und S_NAr -Reaktionen

S_N2 - und S_NAr -Reaktionen sind ebenfalls Standardreaktionen, die zunächst nur Anwendung für den Aufbau sehr einfacher makrocyclischer Systeme fanden. Jedoch stellte sich heraus, dass sie ebenfalls großes Potential für den Aufbau komplizierterer Strukturen bergen. Dies lässt sich auf die Vielzahl an Reaktionsbedingungen und Reagenzien, die zur Verfügung stehen sowie die in der Regel gut etablierte und einfach auszuführende Chemie zurückführen. Zudem können die Reaktionen leicht parallel oder an der Festphase zur Generierung großer Diversität durchgeführt werden. Tatsächlich hat die Leichtigkeit, mit der der S_NAr -Prozess insbesondere am Polymerharz abläuft, zu seiner breiten Anwendung für die Synthese makrocyclischer Peptidomimetika geführt. Diese Methodik birgt jedoch auch Nachteile, so können Substitutionsreaktionen mit bestimmten funktionellen Gruppen inkompatibel sein und den Einsatz von Schutzgruppen erfordern. Des Weiteren können Nebenreaktionen, wie Eliminierung auftreten. Zudem muss in der Regel unter Hochverdünnungsbedingungen gearbeitet werden, um die Bildung von Dimeren und Oligomeren zu verringern.^{[52],[53]} Des Weiteren muss eine elektronenziehende Gruppe in *ortho*- oder *para*- Position am Aromaten vorhanden sein. Diese muss nachträglich oft aufwendig wieder entfernt werden. Abhilfe kann hier durch die Komplexierung mit einem Metall geschaffen werden (siehe Cyclisierungen mit

Ruthenium-Komplexen). Besonders effektiv sind S_NAr -Makrocyclisierungsreaktionen zur Darstellung von Naturstoffen, die eine Biarylether-Funktion tragen. Als Beispiel sei die

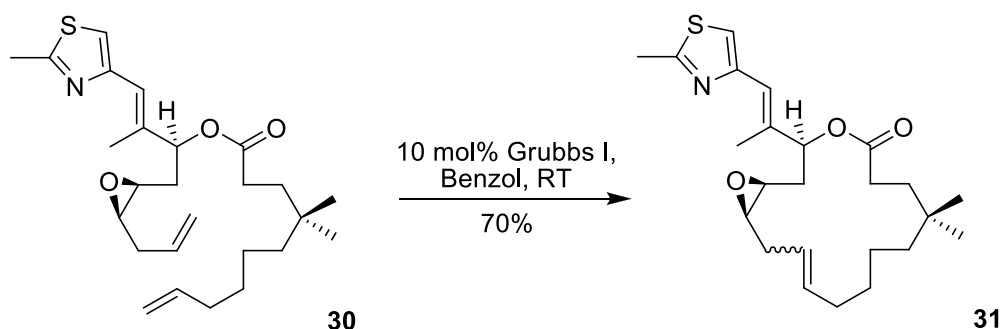


Schema 5: Ringschluss zu Biarylether **29**

Cyclisierung zu **29** genannt. Zudem wurde festgestellt, dass Mikrowellen-Aktivierung zu besseren Ergebnissen bei S_N2 - und S_NAr -Reaktionen führen.^{[54],[55]}

3.3 Ringschlussmetathese

Auf der Grundlage der bahnbrechenden Arbeiten von GRUBBS etablierte sich die Ringschlussmetathese zu einer der wichtigsten Reaktion zur Synthese makrocyclischer Strukturen, wobei die zweite Generation von Ruthenium-Katalysatoren am häufigsten Ver-



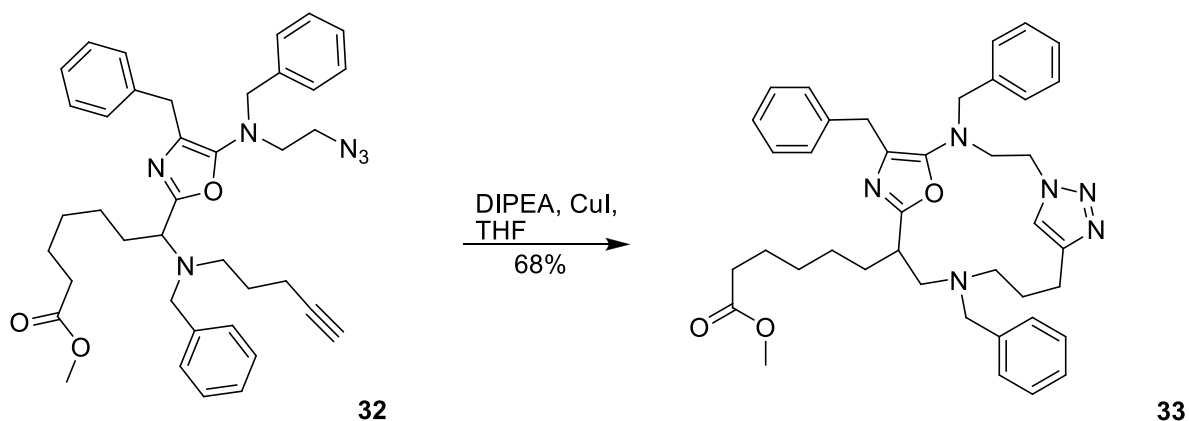
Schema 6: Ringschlussmetathese von **30** zu **31**

wendung findet.^[56] Die zahlreichen Vorteile dieser Methode sind nicht von der Hand zu weisen. Die Reaktionen laufen unter sehr schonenden Bedingungen ab, was eine breite

Anwendbarkeit und hohe Toleranz gegenüber anderen funktionellen Gruppen ermöglicht (siehe Schema 6). Es sind viele Katalysatoren unterschiedlicher Reaktivität und Selektivität verfügbar, sodass die Anwendung auf unterschiedliche Ringgrößen und Typen ermöglicht wird. Die Grenzen der Methodik liegen darin, dass das Produkt in der Regel als Olefin-Isomerengemisch erhalten wird. Zudem können erhebliche Schwankungen der Ausbeute auftreten. Abhängig sind diese von Art und Ort der Substrat-Substitution, sterischen Faktoren und dem Vorhandensein oder Fehlen von Heteroatomen. Letztlich kann die Entfernung des Katalysators bis auf ein für die pharmazeutische Anwendung akzeptables Niveau sich als technisch problematisch erweisen.^{[57],[58]}

3.4 Klick-Chemie

Eine weitere praktikable Methode zur Makrocyclisierung stellt die Klick-Chemie dar. Die Cycloadditionsreaktion zwischen Alkinen und Aziden findet für mehrere makrocyclische Strukturtypen Anwendung, vor allem Peptidomimetika, aber auch für nicht-peptidische Moleküle.^{[59],[60]} Diese Strategie gewährt Zugang zu einigen neuen makrocyclischen Strukturen. Oft leidet diese Methodologie jedoch darunter, dass ein erheblicher Anteil an



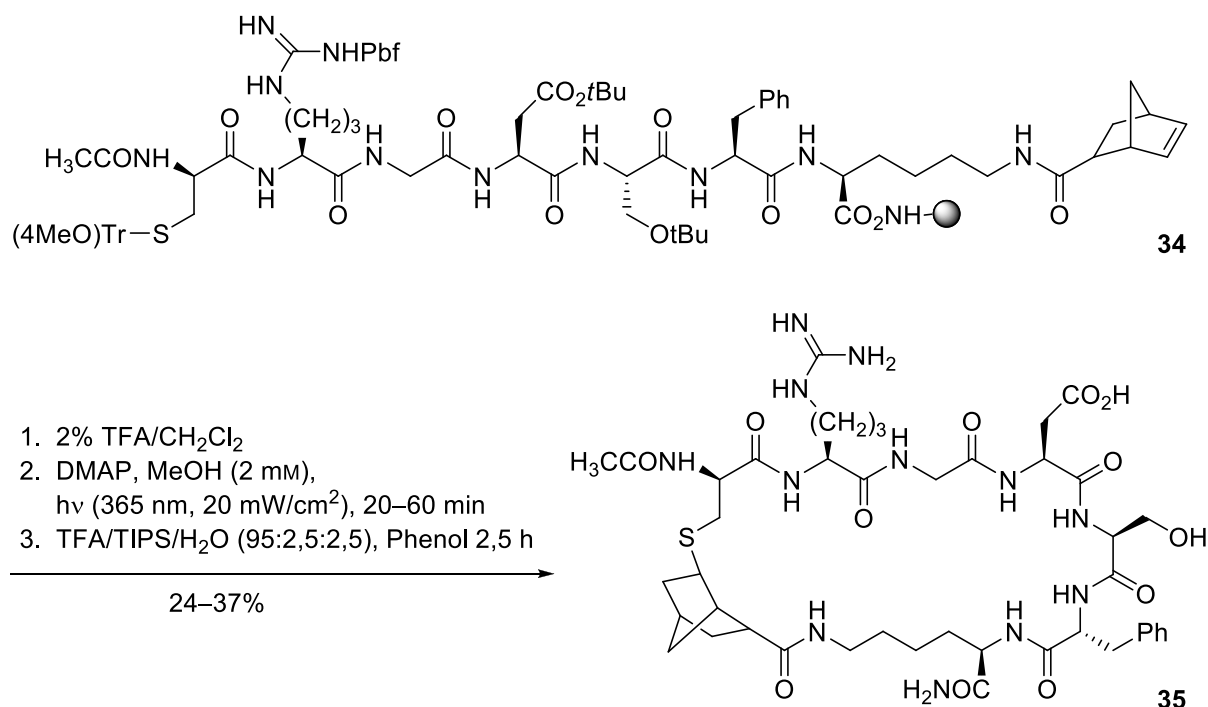
Schema 7: Ringschluss des Precursors **32** per Klick-Chemie zu HDAC-Inhibitor **33**

Dimeren und Oligomeren gebildet wird, sogar bevorzugt gegenüber dem gewünschten monomeren Produkt. Dennoch wurde eine Reihe von biologisch aktiven Makrocyclen unter Zuhilfenahme der Klick-Chemie synthetisiert.^{[61],[62]} Zu den großen Vorteilen der Klick-Chemie zählen die breite Toleranz funktioneller Gruppen und die Tatsache, dass sie eine der

wenigen biokompatiblen Ligationstechniken darstellt. Natürlich muss man das Vorliegen einer Triazolgruppe im Endprodukt in Kauf nehmen. Das vorliegende Beispiel zeigt die Synthese des HDAC-Inhibitors **33**.^[63]

3.5 Thiol-En-Reaktion

Eine Alternative zur Klick-Chemie ist die Thiol-en-Reaktion, die vor allem in der Polymerchemie Anwendung findet.^[64] Kürzlich wurde sie zur Darstellung des Peptidomimetikas **35** angewandt. Der geschützte lineare Vorläufer **34** kann an der Festphase oder in

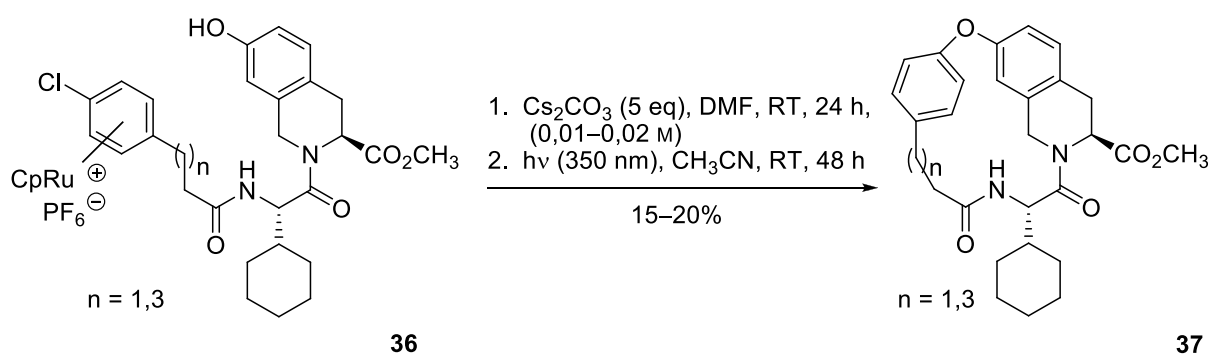


Schema 8: Cyclisierung von Precursor **34** zu Peptidomimetika **35**

Lösung synthetisiert werden. Die Cyclisierung läuft entweder photochemisch (Festphase) oder thermisch (Lösung) ab. Obwohl das Potenzial für medizinisch beziehungsweise chemische Anwendungen begrenzter erscheint als bei der Azid-Alkin-Cycloaddition, läuft die Reaktion dennoch schnell mit vergleichbaren oder besseren Ausbeuten als andere Festphasen-Makrocyclisierungen.^[65]

3.6 Cyclisierungen mit Ruthenium-Komplexen

Neben den metallorganisch-katalysierten Verfahren, der Ringschlussmetathese und der Klick-Chemie gibt es eine Reihe weiterer Übergangsmetall-basierender Methoden zur Darstellung makrocyclischer Grundgerüste. Ruthenium-Komplexe im Speziellen stellen eine gute Alternative zu der bereits diskutierten S_NAr -Methode dar, wobei Makrocyclen, die eine Biarylether-Einheit besitzen, aufgebaut werden können. Ru π -Aren-Chemie wurde zur effi-



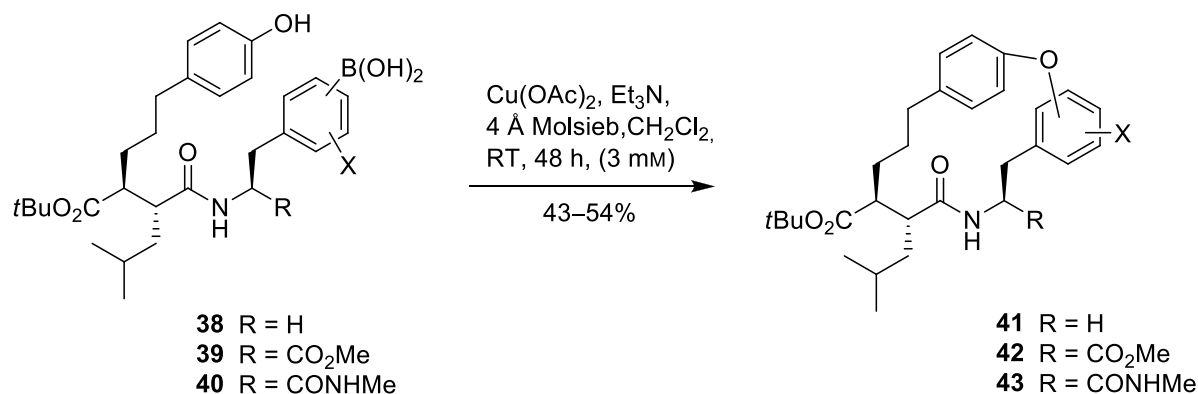
Schema 9: Cyclisierung von Ruthenium-Komplexen **36** zu **37**

zienten Darstellung von Biarylether-Makrozyklen genutzt, wie zum Beispiel den Inhibitoren von HCV-NS3/4A- und HIV-Proteasen.^{[66],[67],[68]} Dabei wird der lineare Precursor in den Ruthenium-Komplex **36** überführt und durch Behandlung mit Base findet die Makrocyclisierung zu **37** statt. Das vorhandene Ruthenium kann im Anschluss effizient per Photolyse entfernt werden. Zusätzlich kann durch diese Methodik ein einfacher Zugang zu weiteren Biaryl-Systemen und Thioethern, alternativ zum S_NAr -Verfahren, geschaffen werden. Trotz der Nachteile, einschließlich der Verwendung von stöchiometrischen Mengen Ruthenium und Hochverdünnung, liefert die Methode in der Regel sehr gute Ausbeuten. Zudem wird ein einfacher Zugang zu einer Reihe von pharmazeutisch attraktiven Strukturen ermöglicht.^[69]

3.7 Kupfer-gestützte Cyclisierungen

Zur Synthese von Biaryl-Ether Systemen wurden in ähnlicher Weise auch Kupfer-katalysierte Verfahren angewandt. Die Zielmoleküle **41–43** wurden durch Kupfer-katalysierte intramolekulare Reaktion von einem Phenol mit einer substituierten Arylboronsäure

zugänglich gemacht. Dabei waren die Cyclisierungsbedingungen mild genug, um zusätzliche Funktionalitäten wie Amide und Ester zu tolerieren.^[70]

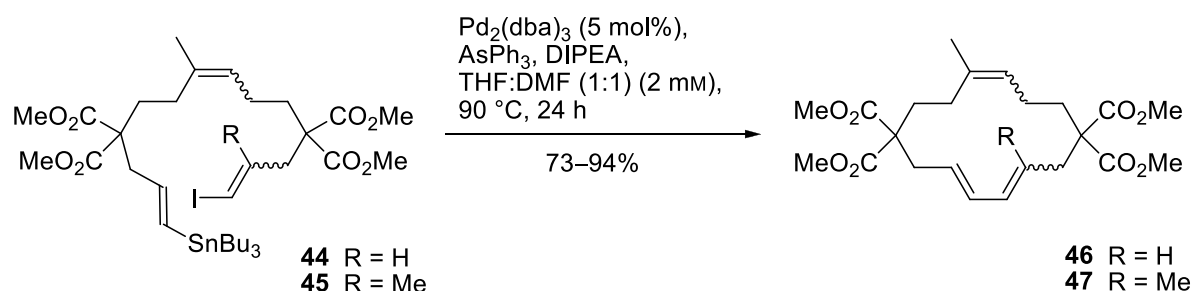


Schema 10: Cyclisierung von Arylboronsäuren **38–40** zu Biaryl-Ethern **41–43**

3.8 Palladium-katalysierte Ringschlussreaktionen

3.8.1 STILLE-Kupplung

Die Verwendung der STILLE-Kupplung stellt eine attraktive Möglichkeit zur Darstellung makrocyclischer Ringsysteme dar.^[71] Als Beispiel kann die Cyclisierung der Iodide **44** und **45**

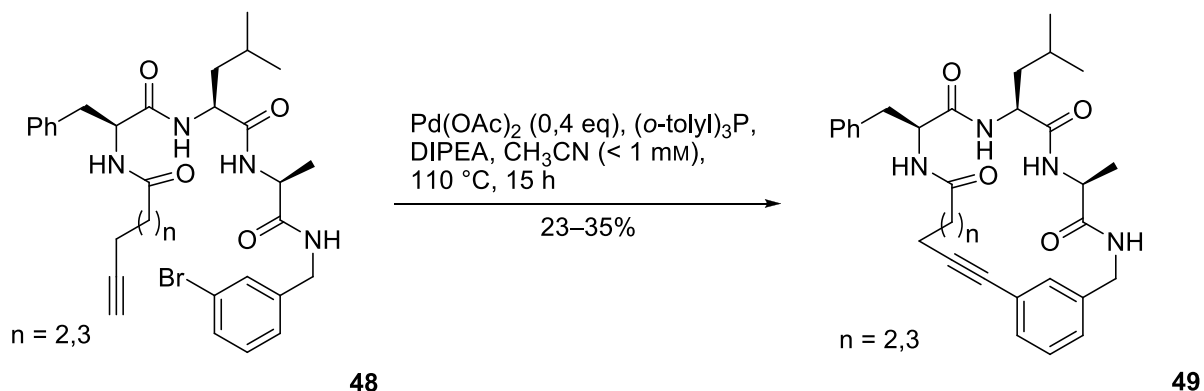


Schema 11: Cyclisierung der Iodide **44** und **45** zu Trienen **46** und **47**

zu makrocyclischen Trienen **46** und **47** angeführt werden. Die STILLE-Kupplung findet auch Anwendung in der Festphasensynthese und ist generell sehr gut zum Aufbau makrocyclischer Gerüste geeignet.^{[72],[73],[74]}

3.8.2 SONOGASHIRA-Reaktion

Eine weitere, auf der Chemie des Palladiums basierende, Methode ist die SONOGASHIRA-Reaktion. Sie ist für makrocyclische Ringschlüsse weniger weit verbreitet, findet aber

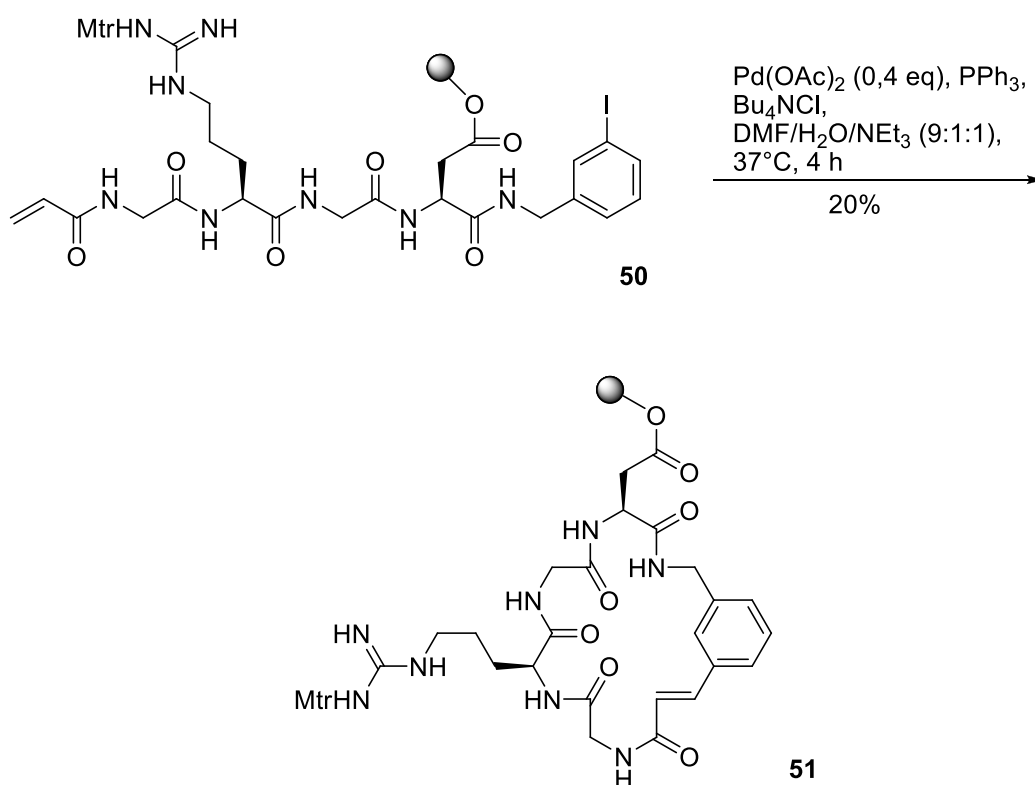


Schema 12: Cyclisierung von **48** unter SONOGASHIRA-Bedingungen zu Makrocyclus **49**

dennoch Anwendung, beispielsweise zur Synthese von Peptidomimetika. Die Cyclisierung von **48** unter SONOGASHIRA Bedingungen führt zu Makrocyclus **49**, wobei Kupfer nicht beteiligt ist.^[75] Die SONOGASHIRA-Reaktion kann auch effektiv auf die Darstellung großer Ringsysteme an der Festphase angewandt werden, wie durch die Synthese von bis zu 65-gliedrigen Peptidomimetika nachgewiesen werden konnte.^[76]

3.8.3 HECK-Reaktion

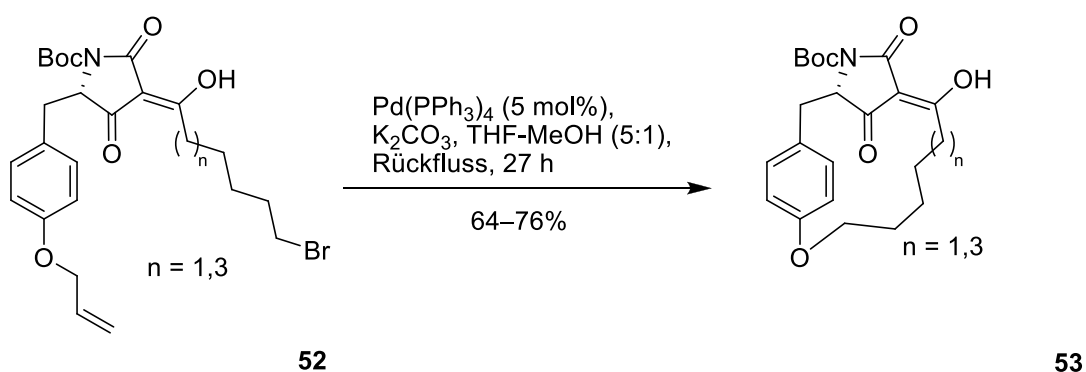
Wenn funktionalisierte Aromaten Teil des Zielmoleküls sind, stellt die HECK-Reaktion eine interessante Methode dar, auch wenn die Ausbeuten meist moderat ausfallen. Beispielsweise konnte Makrocyclus **51** an der Festphase, über eine HECK-Reaktion, zugänglich gemacht werden.^[77] Die gleiche Reaktion in Lösung lief wesentlich langsamer ab. Zudem wurde festgestellt, dass die Einwirkung von Mikrowellenstrahlung die Reaktion wesentlich begünstigt.^[78] HECK-Reaktionen finden zum Aufbau makrocyclischer Grundgerüste breite Anwendung und werden zur Darstellung von HCV-Protease-Inhibitoren, makrocyclischen Taxoiden sowie einer breiten Masse an anderen Naturstoffen eingesetzt.^{[79],[80],[81]} Das breite Anwendungsspektrum ist Beweis für die hohe Komplexität von Substraten, die diese Methodik bewältigen kann. Für taxoide Strukturen ist die Ringschlussmetathese in der Regel wenig geeignet.^[82]



Schema 13: Darstellung von Makrocyclus **51** an der Festphase aus Iodid **50**

3.8.4 Palladium-katalysierte Veretherung

Auch die folgende Tandem-Reaktion ist in die Kategorie Palladium-katalysierter Makrocyclisierungen einzuordnen. Bei Modellstudien zur Totalsynthese von Makrocin A

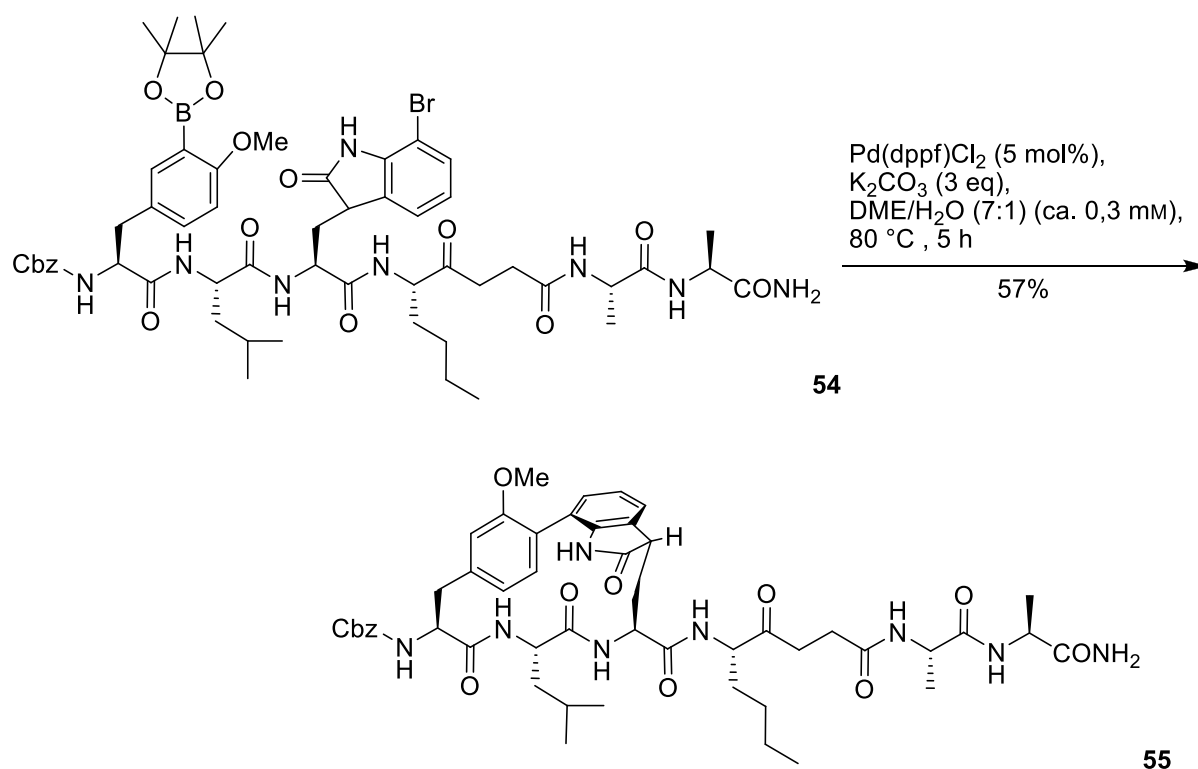


Schema 14: Umsetzung der Tetramsäure **52** zu Makrocyclus **53**

und B erfolgte eine kombinierte Allyl-Entschützung sowie eine Veretherung. Die Tetramsäure **52** wurde unter basischen Bedingungen und unter Einwirkung von $\text{Pd(PPh}_3)_4$ in den Makrocyclus **53** überführt. Palladium ist dabei für die Cyclisierung essentiell, da ansonsten kein Ringschluss der Vorstufe **52** von statten geht. Es zeigte sich jedoch, dass die Methode nicht auf beliebige Ringgrößen übertragbar ist. Ein 20-Ring konnte nicht geschlossen werden.^[83]

3.8.5 SUZUKI-Kupplung

Die Suzuki-Kupplung ist eine der vielseitigsten Reaktionen für die Synthese von komplexen Aryl-Strukturen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sie auch breite Anwendung beim Aufbau von Makrocyclen findet. Die Seitenketten-Cyclisierung des Peptids **54**, unter typischen SUZUKI-Bedingungen, liefert in guten Ausbeuten den Proteasom-Inhibitor **55**.^[84]

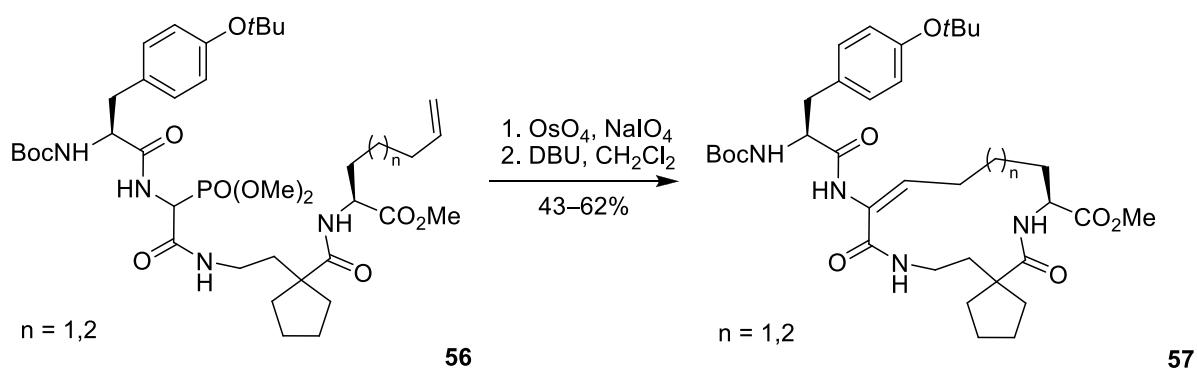


Schema 15: Cyclisierung von **54** zu Proteasom-Inhibitor **55**

Für das beschriebene Beispiel lief eine Makrolactamisierung mit wesentlich geringerer Ausbeute ab.

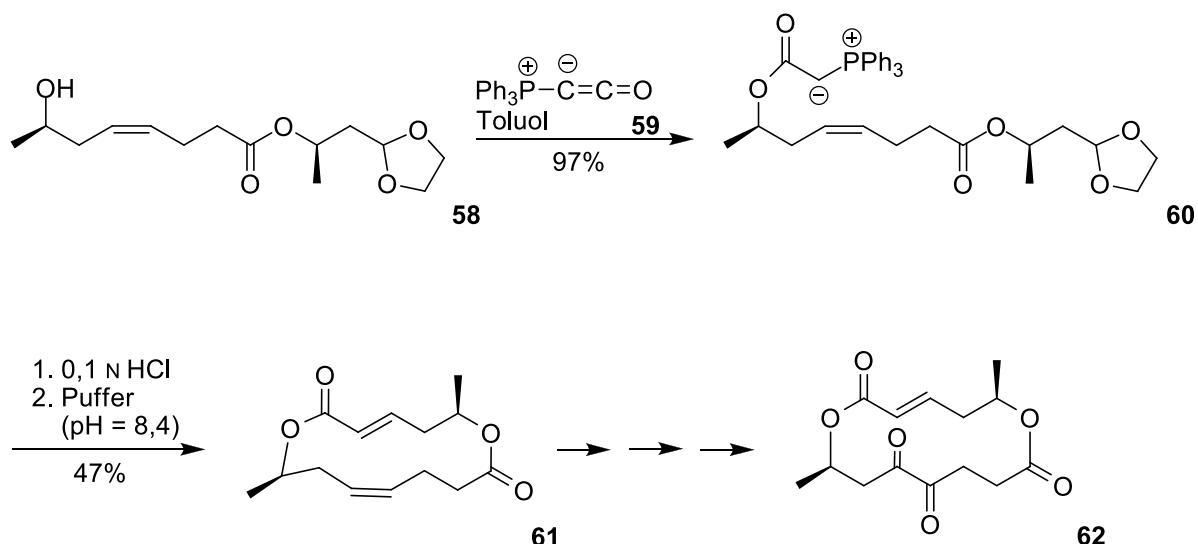
3.9 HORNER-WADSWORTH-EMMONS- und WITTIG-Reaktion

Eine weitere potentiell sehr leistungsstarke Methode, die bisher jedoch nur begrenzte Anwendung zum Aufbau makrocyclischer Systeme fand, ist die WITTIG-Reaktion und ihre Varianten. Bei der Synthese des VCAM-VLA-4-Antagonists **57** fand die Cyclisierung durch eine intramolekulare HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion eines Aldehyds mit einem Phosphonoglycerinrests statt. Dazu wurde das Olefin **56** mit Osmiumtetroxid/Natriumperiodat in den entsprechenden Aldehyd überführt und unter Einwirkung von DBU cyclisiert. Hydrierung und Entschützung des erhaltenen Olefins **57** liefert die gewünschte Zielstruktur.^[85]



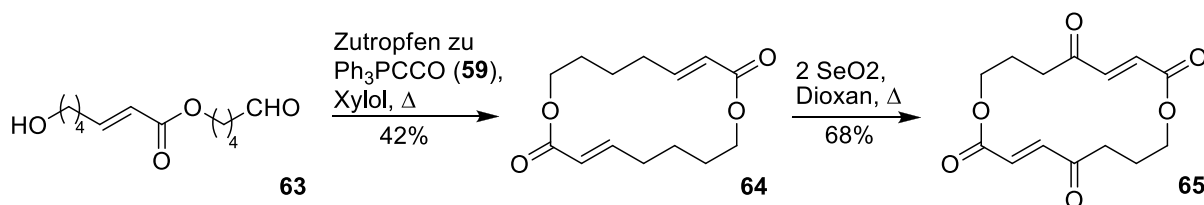
Schema 16: Cyclisierung von **56** zu **57** per HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion

Eine intramolekulare WITTIG-Reaktion lässt sich durch Umsetzung von Ketenyliden-triphenylphosphoran (Ph_3PCCO) (**59**) mit Acetalen langkettiger Hydroxyaldehyde erzielen.^{[86],[87]} Die gebildeten Esterylide werden unter Einwirkung von HCl von ihrer Schutzgruppe befreit und in Phosphoniumsalze überführt. Das nachfolgende Eintropfen in eine Pufferlösung ($\text{pH} = 8,4$) ergibt ein Ylid, welches in einer intramolekularen WITTIG-Reaktion *E*-selektiv zu α, β -ungesättigten makrocyclischen Laktonen führt. Anwendung fand diese Ringschlussvariante beispielsweise bei der Synthese von (–)-Grahamimycin A₁ (**62**).^{[88],[89]} Umsetzungen von Ph_3PCCO mit Gemischen aus Alkoholen und Aldehyden



Schema 17: Makrolactonisierung mit Ph_3PCCO (59) bei der Synthese von (-)-Grahamimycin A₁ (62)

führen per Dreikomponentenreaktion über eine Ylid-Zwischenstufe zu (*E*)- α , β -ungesättigten Estern. Bei Makrocyclisierungen ergeben sich durch Zutropfen einer xylolischen Lösung von ω -Hydroxyaldehyden zu einer Ph_3PCCO -Lösung die entsprechenden *E*- α , β -ungesättigten Lak-



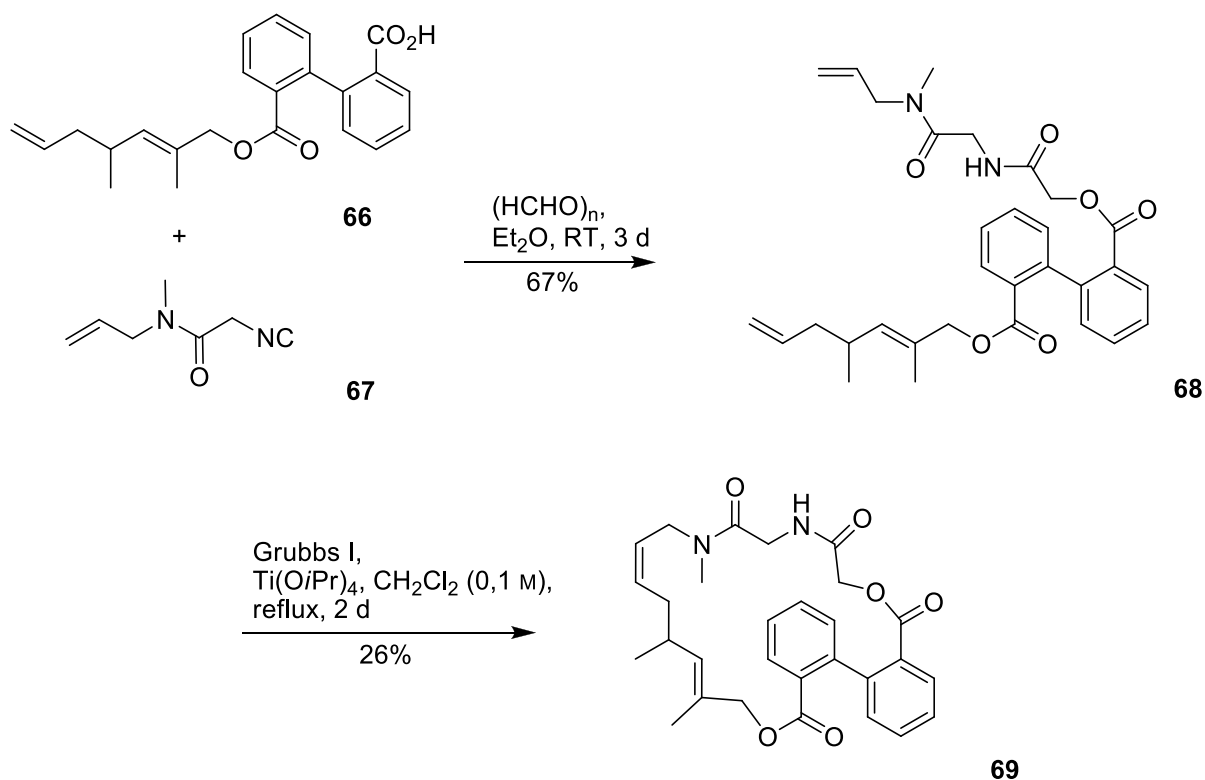
Schema 18: Makrolactonisierung mit Ph_3PCCO (59) bei der Synthese von Norpyrenophorin (65)

tone. Bei der Synthese von Norpyrenophorin (65), dem Stammkörper aller Pyrenophorin-antibiotika, fand diese Art des Ringschlusses Anwendung (siehe Schema 18).^[90]

3.10 Multikomponenten-Reaktionen

Multikomponenten-Reaktionen, wie UGI-, BIGINELLI-, STAUDINGER-, und PASSERINI-Reaktionen haben eine Renaissance erlebt, weil Chemiker weiterhin Möglichkeiten zum raschen Aufbau komplexer Strukturen von potenziell pharmazeutischem Interesse suchen.^{[91],[92]} Im Folgenden wird eine Multikomponenten-Reaktion vorgestellt, die eine Kombination der UGI- und PASSERINI-Reaktion sowie der Ringschlussmetathese ist. Die

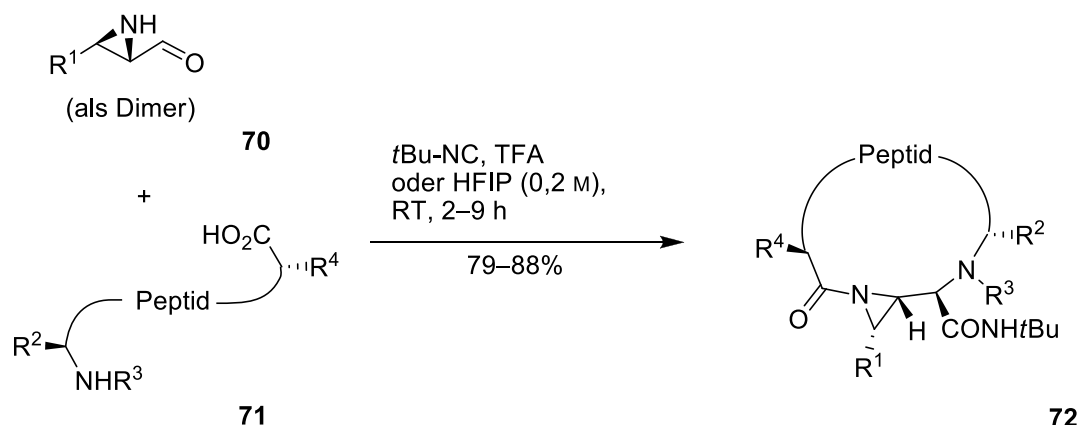
potentielle Anwendbarkeit dieser Sequenz wird in der Generierung von Substanzbibliotheken gesehen, da sehr schnell eine hohe Komplexität aufgebaut werden kann. Der 22-gliedrige Makrocyclus **69** wurde in einer Tandem-Sequenz ausgehend von Säure **66** und Isocyanid **67** sowie Praformaldehyd aufgebaut.^[93]



Schema 19: Synthese des Makrocycluses **69** ausgehend von Säure **66** und Isocyanid **67**

Eine interessante Anwendung der Ugi-Reaktion stellt folgende Umsetzung dar. Ausgehend von Aldehyd **70** können in guter Ausbeute modifizierte peptidische Makrocyclen **72** mit variabler Größe zwischen 9 und 18 Atomen zugänglich gemacht werden.^[94]

Die resultierenden Verbindungen können selbst neue Zielstrukturen sein oder als Ausgangsmaterial für weitere Umsetzungen genutzt werden. Diese Methodik ist bemerkenswert, da durch sie auch in der Regel schwierig zugängliche mittelgroße Ringsysteme aufgebaut werden können. Zusätzliche Vorteile sind eine kurze Reaktionszeit,

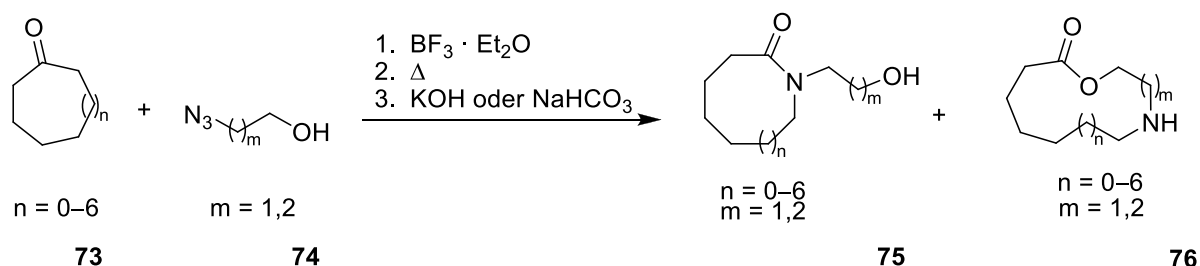


Schema 20: Aufbau komplexer Makrocyclen **72** ausgehend von **70** und **71**

der Verzicht auf Hochverdünnung sowie eine hohe Reinheit der Produkte, inklusive der Vermeidung von Oligomeren. Einschränkungen der Methodik stellen die fehlende Diastereoselektivität und die Anforderungen an die Aziridin-Konfiguration dar, die der *N*-terminalen Aminosäure angepasst werden muss.^[95] Die Methodik verspricht den schnellen Aufbau von Substanzbibliotheken mit großer chemischer Vielfalt.

3.11 Ringerweiterungen

Die Ringerweiterung (BOYER-SCHMIDT-AUBE-Umlagerung) stellt eine weitere Variante dar, die in Umfang beschränkt, aber für einige Makrozyklen sehr gut geeignet ist. Eine Stickstoff

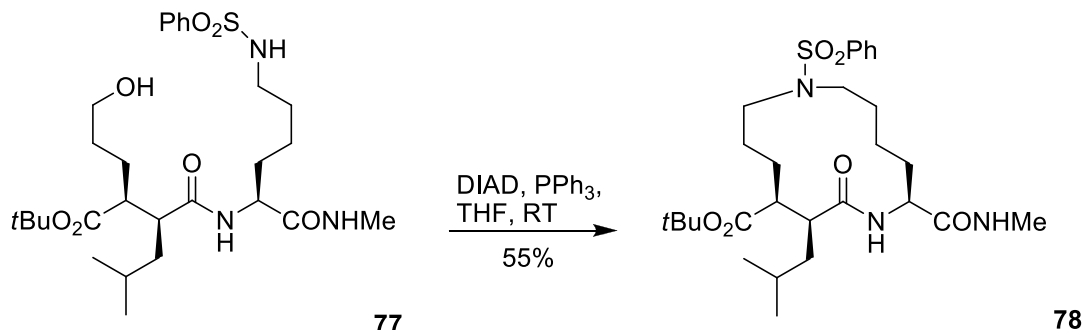


Schema 21: Ringerweiterung von Ketonen **73** zu Lactamen **75** oder Lactonen **76**

Insertion beziehungsweise Ringerweiterung von cyclischen Ketonen **73** führt so zu Lactamen **75** oder Lactonen **76** je nach Ausgangsringgröße und verwendeter Base. Das Ausgehen von großen Ringsystemen und die Verwendung einer schwächeren Base (NaHCO_3) begünstigt die Bildung von **76**, obwohl die Entstehung des Lactams nicht vollständig unterdrückt werden kann. Dies begrenzt zweifellos die Anwendbarkeit dieser Methodik, die jedoch auch noch nicht weiter verfeinert wurde.^[96]

3.12 MITSUNOBU-Reaktion

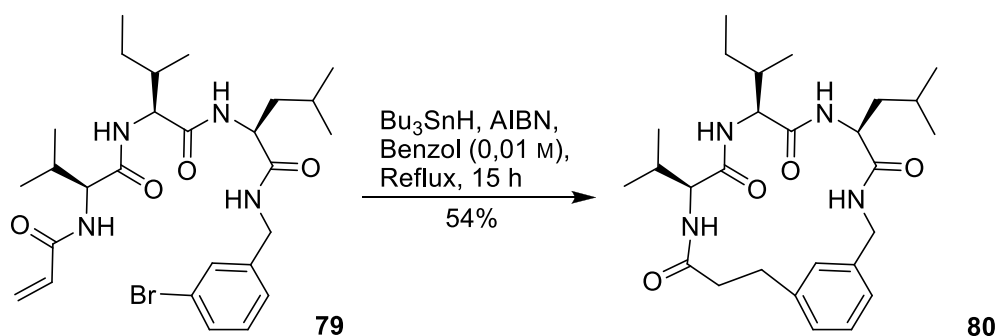
Die MITSUNOBU-Reaktion und ihre Varianten sind zu den nützlichsten Reaktionen der Synthesechemie zu zählen.^[97] Daher überrascht es nicht, dass diese milde und vielseitige Methode auch Anwendung für den Aufbau makrocyclischer Strukturen gefunden hat. Zum Beispiel wurde eine Serie von MMP-Inhibitoren unter Verwendung dieser Methode aufgebaut (siehe Schema 22).^[98] Oft findet dieses Verfahren auch Anwendung zur Inversion von sekundäre Hydroxygruppen.



Schema 22: Cyclisierung von **77** zu **78** unter MITSUNOBU-Bedingungen

3.13 Freie Radikal-Chemie

Auch Radikalchemie fand erfolgreich Anwendung für den Aufbau makrocyclischer Strukturen. Bei der in Schema 23 beschriebenen Reaktion, wurde das Tripeptidomimetika **80** durch Behandlung des Bromids **79** unter Standardbedingungen zur Radikalerzeugung dargestellt. Die Reaktion läuft in ähnlichen Ausbeuten für Dipeptidomimetika ab und auch bei zusätzlichen Substrat-Einschränkungen, wie durch einen Prolin-Rest.^[99]



Schema 23: Cyclisierung von Acryloylbromids **79** zu Tripeptidomimetika **80**

3.14 Weitere Methoden

Zusätzlich zu den oben genannten Beispielen wurde eine Reihe von interessanten weiteren Methoden entwickelt, welche ebenfalls zum Aufbau makrocyclischer Strukturen im Rahmen von Naturstoffsynthesen zum Einsatz kamen. Einige dieser Reaktionen wurden umfassend untersucht oder haben Zugriff auf Strukturen mit erheblichen Komplexität gewährt, da sie aber eher selten Anwendung finden, sollen sie hier nur kurz erwähnt werden.

Die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Cyclisierung wurde für die Darstellung mittelgroßer Ringe bei der Synthese von neuen Epothilon-Analoga und der formellen Totalsynthese von Amphidinolacton A verwendet.^{[100],[101]} Eine DIECKMANN-Cyclisierung war der Schlüsselschritt bei der Synthese der Kernstruktur von Diazonamid A.^[102] Auch die PRINS-Cyclisierung wurde für die Darstellung makrocyclischer Systeme herangezogen, wie zum Beispiel bei der Synthese von (–)-Kendomycin.^[103] Letztlich stellt auch die Pinakol-Makrocyclisierung eine Methode für den Aufbau mittelgroßer Ringsysteme dar, Anwendung findet diese Methode beispielsweise bei der Darstellung von Lancifodilacton G.^[104]

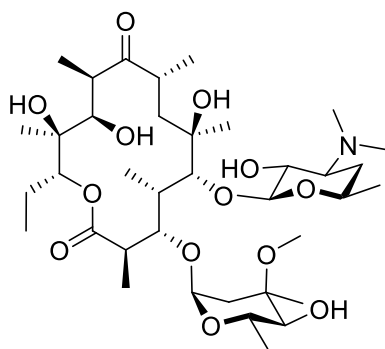
Wie aus der Vielfalt der beschriebenen Methoden für makrocyclische Ringschlüsse ersehen werden kann, erscheint es sehr wahrscheinlich, dass weitere bioaktive Moleküle makrocyclischen Ursprungs zugänglich gemacht werden können. Im Laufe der Arbeit soll zudem eine weitere Variante erarbeitet werden.

4. MAKROLID-ANTIBIOTIKA

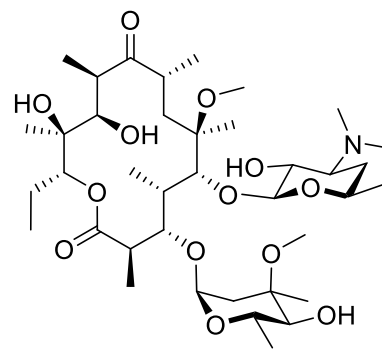
Das namensgebende Strukturmerkmal aller Makrolide stellt ein makrocyclischer Lactonring mit einer Ringgröße von mindestens 10 dar. Zumeist handelt es sich jedoch um 12, 14, oder 16-gliedrige Ringsysteme. Biosynthetisch werden sie auf dem Polyketid-Weg, meist durch *Actinomycetes*, gebildet. Dabei wird der Lactonring aus einer verzweigten Polyhydroxyfettsäure aufgebaut. Den meisten Makrolid-Antibiotika ist ein Aminozucker glykosidisch angebunden, was zu ihrer Basizität führt. Im Folgenden sollen die wichtigsten Makrolid-Antibiotika-Klassen kurz vorgestellt werden.^[105]

4.1 Die Erythromycin-Gruppe

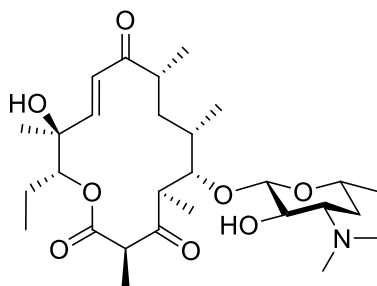
Die Erythromycin-Gruppe umfasst neben dem schon 1952 aus *Streptomyces erythreus* iso-



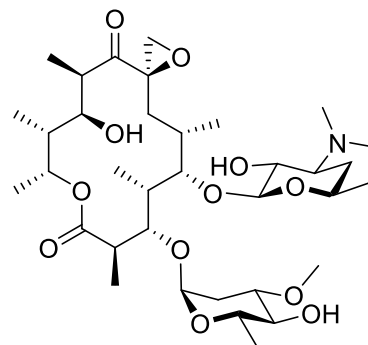
Erythromycin A (81)



Clarithromycin (82)



Pikromycin (83)



Oleandomycin (84)

Abbildung 10: Antibiotika der Erythromycin-Gruppe

lierten Erythromycin A (**81**)^[106] noch weitere Antibiotika, wie Clarithromycin (**82**), Pikromycin (**83**) und Oleandomycin (**84**). Erythromycin A (**81**) und Clarithromycin (**82**) enthalten Cladinose und den Aminozucker Desosamin, bei Oleandomycin (**84**) tritt an die Stelle der Cladinose die L-Oleandrose. Zudem besitzt Oleandomycin (**84**) als Alleinstellungsmerkmal einen Epoxidring. Aufgrund seiner Säurelabilität ist die orale Anwendbarkeit von Erythromycin beschränkt. Dies liegt darin begründet, dass primär die Hydroxygruppe an C-7 die Carbonylgruppe an C-10 unter Bildung eines Hemiketals angreift, was in Folge von Dehydratisierung zum Verlust der Wirksamkeit führt. Ein pharmakologisch besseres Verhalten weisen halbsynthetische Erythromycin-Derivate auf, bei denen die 7-Hydroxygruppe verethert ist (Clarithromycin **82**).

Durch Röntgenstrukturaufklärung (siehe Abbildung 11) konnte man sich ein dezidiertes Bild über die Wirkweise dieser Makrolid-Antibiotika Klasse verschaffen. Die Antibiotika der Erythromycin-Gruppe binden an die Peptidyltransferase an der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms durch attraktive Wechselwirkung mit den Nukleotiden der 23S rRNA.^{[107],[108]} Durch ihre Bindung blockieren sie den Eingang zum Schacht, der die Peptide

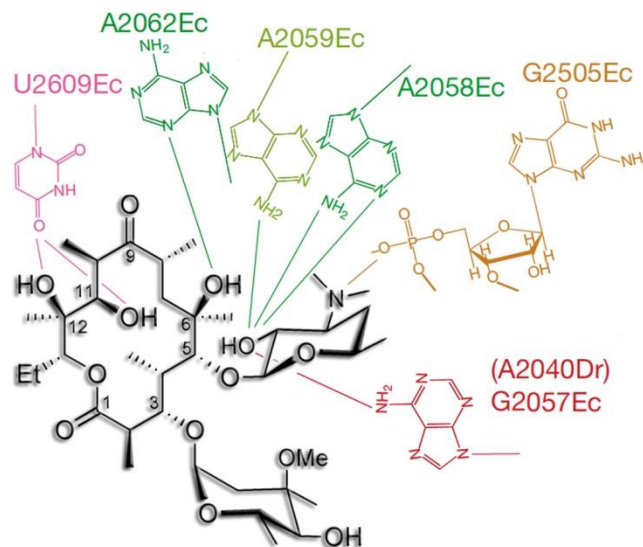


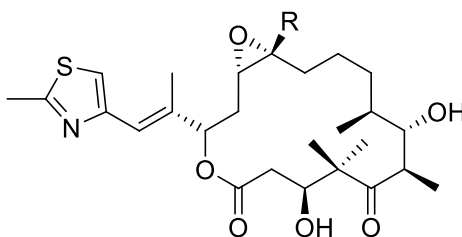
Abbildung 11: Erythromycin A (**81**) gebunden an die *D. radiodurans*/*E. coli* Peptidyltransferase-Tasche^[109]

von dem Peptidyl-Transferase-Zentrum wegführt. So können nur kleine Peptide mit bis zu acht Aminosäuren gebildet werden. Erythromycin A (**81**) wird durch H-Brücken in Position gehalten. Diese treten zwischen 3'-Me₂N des Desosaminrests und dem Phosphat von G2505, zwischen 2'-OH und N1/6-NH₂ von A2058 und 6-NH₂ von A2059, zwischen 6-OH und N-3

von A2062 und letztlich zwischen 11-/12-OH und 4-O von U 2609 auf. Die H-Brücken zum Desosminrest sind wichtiger als die zu anderen Gruppen des Aglycons. Der Desosaminrest sollte so an die Kohlenstoffe C-3 bis C-6 des Lactonrings angebracht werden. Falls er jedoch näher an den Carbonyl-Kohlenstoff C-1 positioniert wird, resultiert eine geringere Bindungsstärke und damit eine geringere antibakterielle Aktivität.^{[110],[111]}

4.2 Epothilone

Die Epothilone (siehe Abbildung 12) weichen von den restlichen Makroliden in ihrer Struktur insoweit ab, als dass sie keine glykosidisch gebundenen Zuckerreste tragen. Stattdessen besitzen sie einen 16-gliedrigen Lactonring mit einer Oxirangruppe und einem Thiazolrest. Die Epothilone konnten aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* einer afrikanischen Bodenprobe isoliert werden. Sie wirken zytostatisch und greifen, wie Taxol, an den Mikrotubuli an.^[105]



Epothilon A (R = H) (**85**)
Epothilon B (R = Me) (**86**)

Abbildung 12: Epothilone A (**85**) und B (**86**)

4.3 Avermectine

Die Avermectine sind 16-gliedrige makrocyclische Laktone, die von *Streptomyces avermitilis*, produziert werden. Die Avermectine bestehen aus einem Gemisch von bis zu acht strukturell sehr ähnlichen Verbindungen (siehe Abbildung 13). Die Unterteilung findet dabei nach R² statt. Die Avermectine A tragen dort eine Methylgruppe, während die Avermectine B nur ein Proton als Rest aufweisen. Weitere strukturelle Unterschiede lassen sich an R¹ (Methyl- oder Ethylgruppe) und der Doppelbindung beziehungsweise der Hydroxygruppe an C-22 und C-23 festmachen.^[112]

Die Avermectine unterscheiden sich in ihrem Wirkungsspektrum deutlich von anderen Antibiotika. Sie sind stark wirksam gegen Nematoden (Fadenwürmer), jedoch nicht anti-

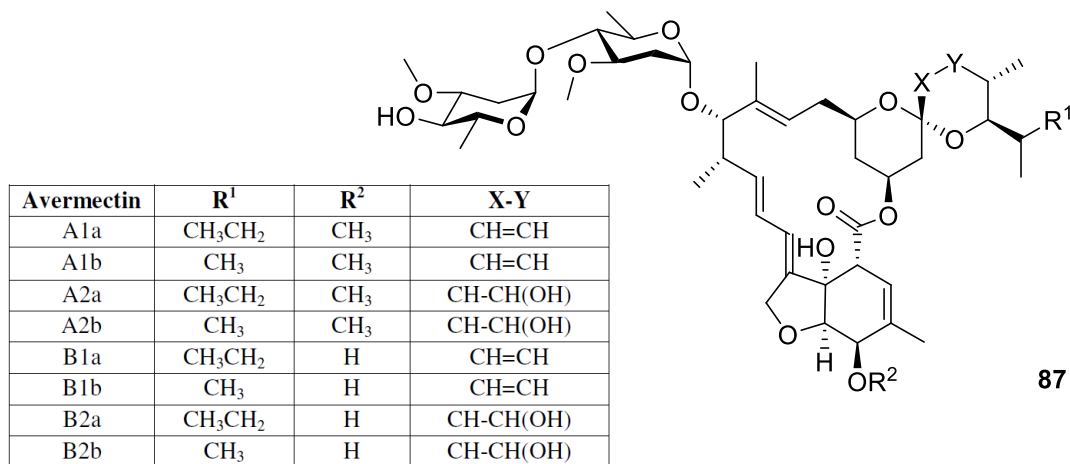


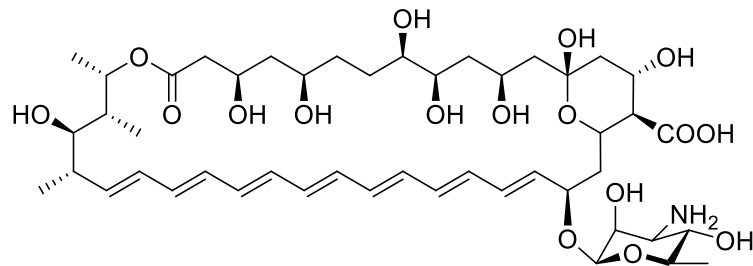
Abbildung 13: Avermectine

bakteriell wirksam. Sie verstärken die GABAerge Übertragung (GABA als hemmender Neurotransmitter), was die Lähmung von Insekten und Würmern nach sich zieht. Das Zentralnervensystem von Säugern wird dabei nicht in Mitleidenschaft gezogen, da es den Avermectinen nicht möglich ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Einsatz finden dabei Mischungen, deren Hauptbestandteil Avermectin B1a ist.

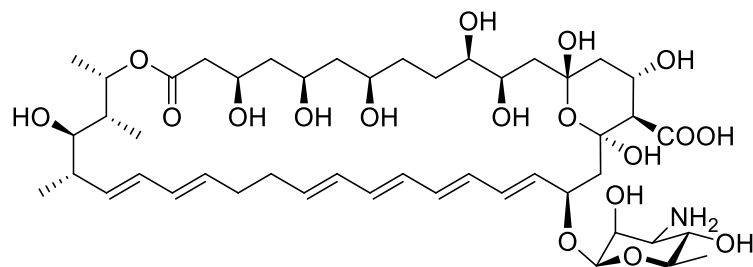
4.4 Polyen-Makrolide

Polyen-Makrolide sind ebenfalls Makrolaktone, die zwischen 24- und 38-gliedrig sein können. Sie kommen oft als Gemisch strukturell sehr ähnlicher Verbindungen vor, wobei eine Auftrennung sehr schwierig ist. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ist zudem sehr begrenzt, was unter anderem dazu beiträgt, dass Strukturaufklärungen in dieser Klasse sich oftmals sehr schwierig gestalten. Der makrocyclische Laktoneering dieser Verbindungen wird durch vielfach ungesättigte Polyhydroxyfettsäuren gebildet, wonach sie sich auch unterteilen lassen. Nach der Anzahl der in Konjugation vorliegenden *trans*-ständigen Doppelbindungen können sie in Tetraene, Pentaene, Hexaene und Heptaene untergliedert werden. Im Gegensatz zu den anderen Makrolidantibiotika kann bei den Polyen-Makroliden eine apolare (planare Polyengruppierung) und eine polare (Hydroxy- und Carbonylgruppen) Region unterschieden werden. Dieser amphiphile Charakter ist auch für den Wirkmechanismus von Bedeutung.

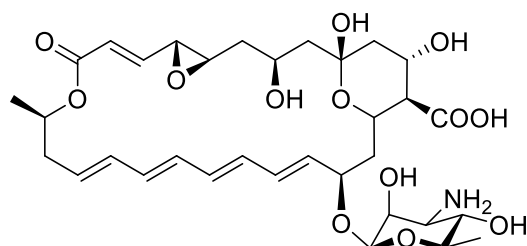
Denn durch Komplexbildung mit dem Cholesterol von Membranen kommt es zu deren Beschädigung.^[113] Amphotericin B (**88**) und Nystatin (**89**) sind strukturell eng verwandt. Beides sind 28-gliedrige Lactone. Beim Nystatin (**89**) ist die Konjugation der Doppelbindungen jedoch an einer Stelle unterbrochen und die Anordnung der Hydroxygruppen weicht von Amphotericin B (**88**) ab.



Amphotericin B (**88**)



Nystatin (**89**)



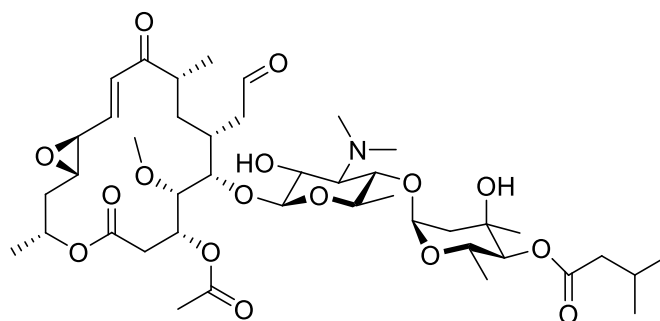
Natamycin (**90**)

Abbildung 14: Struktur der Polyen-Makrolide Amphotericin B (**88**), Nystatin (**89**) und Natamycin (**90**)

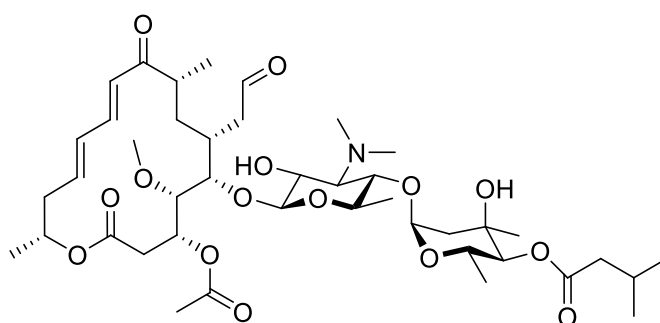
Natamycin (**90**) hingegen besitzt nur 24-Ringglieder und trägt ein Epoxid. Im Gegensatz zu den Makroliden wirken Polyen-Antibiotika vor allem auf Pilze und Hefen. Die Verbindungen sind jedoch stark toxisch, sodass sie nur lokal angewendet werden können.^[114]

4.5 Weitere Makrolid-Antibiotika

Zur Carbomycin-Gruppe zählen die Carbomycine A (**91**) und B (**92**) (auch Magnamycine A und B genannt).^[115] Die beiden 16-gliedrigen Makrolide wurden aus *Streptomyces halstedii* isoliert.^{[116],[117],[118]}



Carbomycin A (**91**)

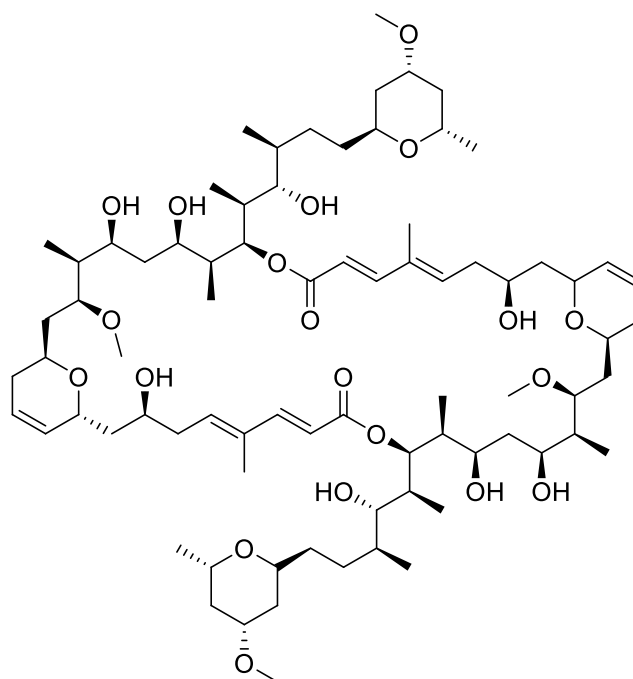


Carbomycin B (**92**)

Abbildung 15: Strukturen von Carbomycine A (**91**) und Carbomycine B (**92**)

Das aus dem Schwamm *Theonella swinhoei* isolierte Swinholid A (**93**) ist vor allem aufgrund seiner Wirkung sehr interessant. Es zerstört durch Stabilisieren der Aktin-Dimere das Zytoskelett. Strukturell ist es ein 44-gliedriges Lacton mit C_2 -Symmetrie.^[119] Zu Swinholid A (**93**) sind viele weitere eng verwandte Strukturen bekannt.^[120]

Zudem sind noch viele weitere Struktur-Klassen von Makrolid-Antibiotika bekannt, die Lincosamin-Streptogramin-Gruppe, Cytochalasane,^[105] Ansa-Makrolide, Polyol-Makrolide,^[121] und weitere.



Swinholid A (**93**)

Abbildung 16: Struktur von Swinholid A (**93**)

B SPEZIELLER TEIL

5. TOTALSYNTHESE VON (+)-CHLORIOLID

5.1 Entdeckung und biologische Wirkung von Chloriolid

Der 12-gliedrige Makrocyclus (+)-Chloriolid (**94**) konnte erstmals durch Fermentation von *Chloridium virescens* var. *chlamydosporum* durch J. B. GLOER erhalten werden.^{[122],[123]} Die angesprochene Pilzkultur ist auf Holz im fortgeschrittenen Fäulestadium zu finden. Dabei zeigte der Essigsäureethylesterextrakt der Pilzkultur Aktivität gegen *Aspergillus flavus* und *Fusarium verticillioides*. Diese Aktivität war jedoch vor allem auf die bekannten bioaktiven Makrolide Monorden (**95**) und Pochonin B (**96**) zurückzuführen,^{[124],[125]} die ebenfalls neben (+)-Chloriolid (**94**) in dem Extrakt enthaltenen waren.

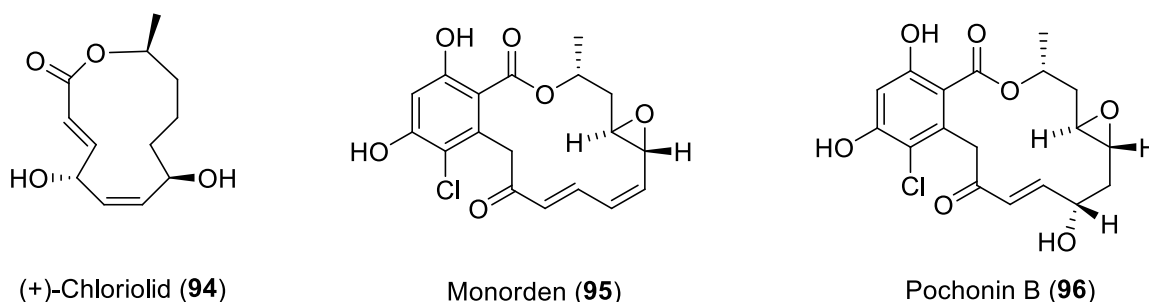


Abbildung 17: Strukturen von (+)-Chloriolid (**94**), Monorden (**95**) und Pochonin B (**96**)

Die Strukturaufklärung von (+)-Chloriolid (**94**) war ebenfalls der Gruppe um J. B. GLOER möglich. Die absolute Konfiguration der Stereozentren von (+)-Chloriolid (**94**) konnte auf 4(*S*), 7(*R*), 11(*S*), mittels eines modifizierten MOSHER-Verfahrens und Röntgenkristallstrukturanalyse, festgelegt werden (siehe Abbildung 18).^[122]

(+)-Chloriolid (**94**) ist der Familie der, auf dem Polyketidweg entstandenen, Macrolide fungalen Ursprungs zuzuordnen. Die nächsten Verwandten sind die Patulolide A–C aus *Penicillium urticae* sowie die Cladospolide A–D aus *Cladosporium* spp.^{[126],[127],[128],[129],[130],[131]} Die genannten Vertreter besitzen ebenfalls einen 12-gliedrigen Makrocyclus als Grundstruktureinheit, jedoch eine andere Anordnung der funktionellen Gruppen (siehe Abbildung 19).

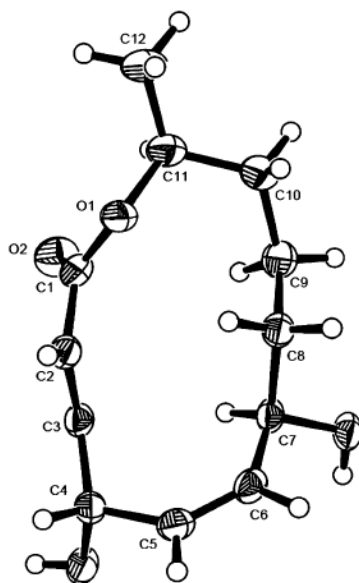
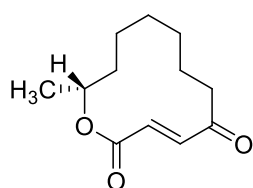
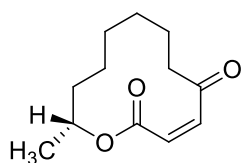


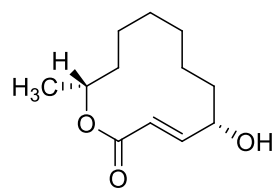
Abbildung 18: Kristallstruktur von Chloriolid (**94**)



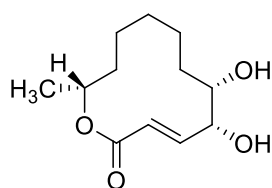
Patulolide A (**97**)



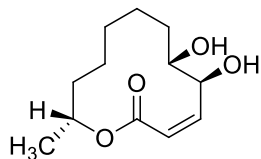
Patulolide B (**98**)



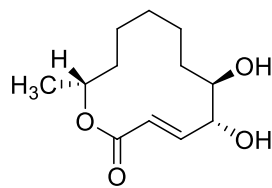
Patulolide C (**99**)



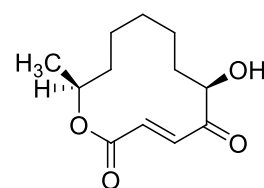
Cladospolide A (**100**)



Cladospolide B (**101**)



Cladospolide C (**102**)



Cladospolide D (**103**)

Abbildung 19: Zu (+)-Chloriolid (**94**) strukturverwandte Makrolide

In ersten Tests zeigte (+)-Chloriolid (**94**) keine Wirkung gegenüber *Aspergillus flavus* und *Fusarium verticillioides*, auch in antibakteriellen Tests zeigte es gegenüber *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* keine Aktivität.^[122]

5.2 Bekannte Synthesen von (+)-Chloriolid

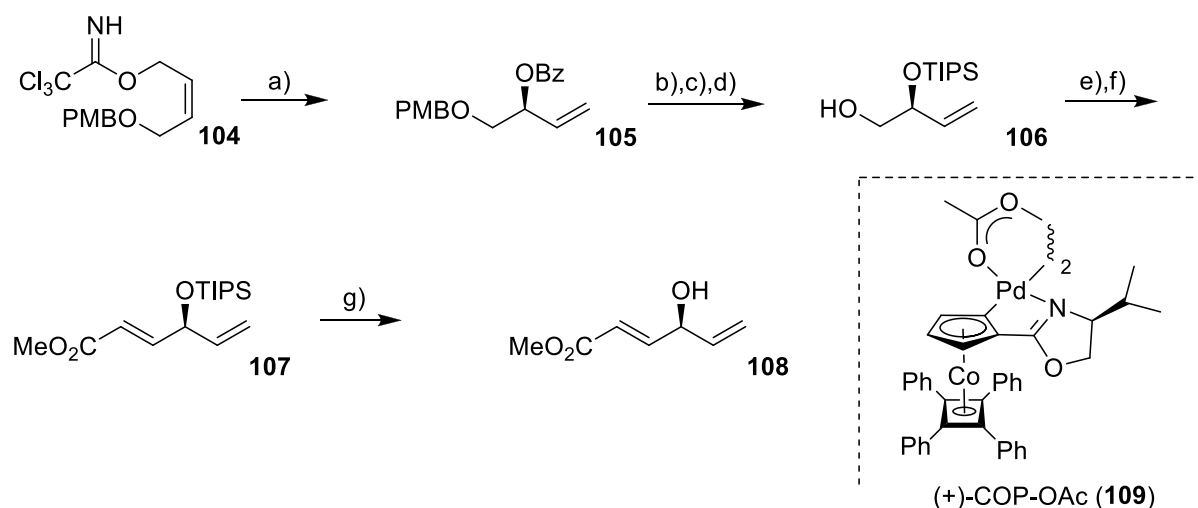
Die beiden bisher bekannten Synthesen von KIRSCH und NANDA aus dem Jahr 2010 erzielten jeweils über 20 Stufen eine Ausbeute von 7% beziehungsweise 2%. Die beiden Arbeiten sehen jeweils den entscheidenden Makrocyclisierungsschritt durch YAMAGUCHI-Veresterung vor.

5.2.1 Synthese nach S. F. KIRSCH

Die erste Totalsynthese von S. F. KIRSCH sieht die Darstellung von (+)-Chloriolid (**94**) ausgehend von zwei chiralen Allylkoholfragmenten vor.^[132] Dabei werden zwei Stereozentren der Zielverbindung mittels Palladium-katalysierter OVERMAN-Veresterung dargestellt, wohingegen das dritte Stereozentrum aus (*S*)-Propylenoxid hervorgeht. Die Kupplung der beiden Hauptfragmente findet mittels RCM statt und der finale Ringschluss wird durch eine YAMAGUCHI-Veresterung bewerkstelligt. Alternative Synthesestrategien, die es vorsahen einen Ringschluss über eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung am *E*-Olefin beziehungsweise über RCM am *Z*-Olefin herbeizuführen waren nicht oder nur bedingt erfolgreich.

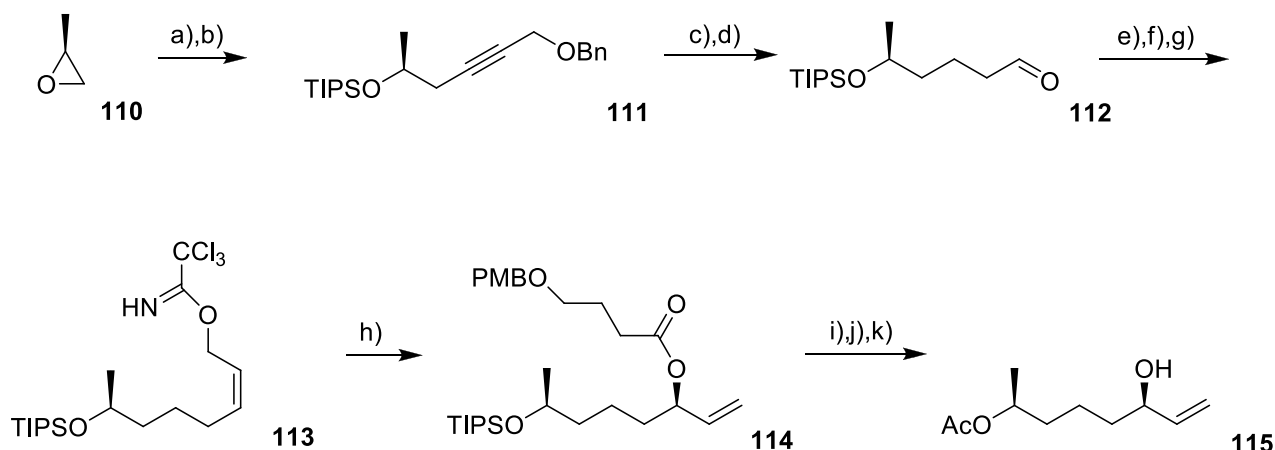
Die Synthese des Fragments **108** geht vom Trichloracetimidat **104** aus. Durch Umsetzung unter Palladium-Katalyse nach OVERMAN^{[133],[134],[135]} mit Benzoesäure wird **105** erhalten. Dieser wird verseift und der freigesetzte Alkohol TIPS-geschützt. Oxidative Spaltung des *para*-Methoxybenzylethers ergibt den primären Alkohol **106**. Dessen Oxidation und anschließende WITTIG-Reaktion des erhaltenen Aldehyds liefern Ester **107**. Nach HF-vermitteltem Entfernen der Silylschutzgruppe wird Allylkohol **108** erhalten.

Zur Darstellung von Fragment **115** wurde (*S*)-Propylenoxid (**110**) mit lithiiertem Benzylpropargylether umgesetzt und der entstandene Alkohol TIPS-geschützt. Das erhaltene Alkin **111** wird nach Hydrierung durch SWERN-Oxidation in Aldehyd **112** überführt. Dieser wird mit Methyl(diphenylphosphono)acetat zum entsprechenden *Z*-Olefin-Ester umgesetzt. Dieser wird mit Dibal-H reduziert und der erhaltene Allylkohol in das Trichloracetimidat **113** überführt. Dessen Palladium-katalysierte Reaktion mit 4-(*p*-Methoxybenzyloxy)buttersäure führt zu Ester **114**. Entschützung von **114** und Acetylierung liefert schließlich Fragment **115**.


Schema 24: Synthese von Fragment 108

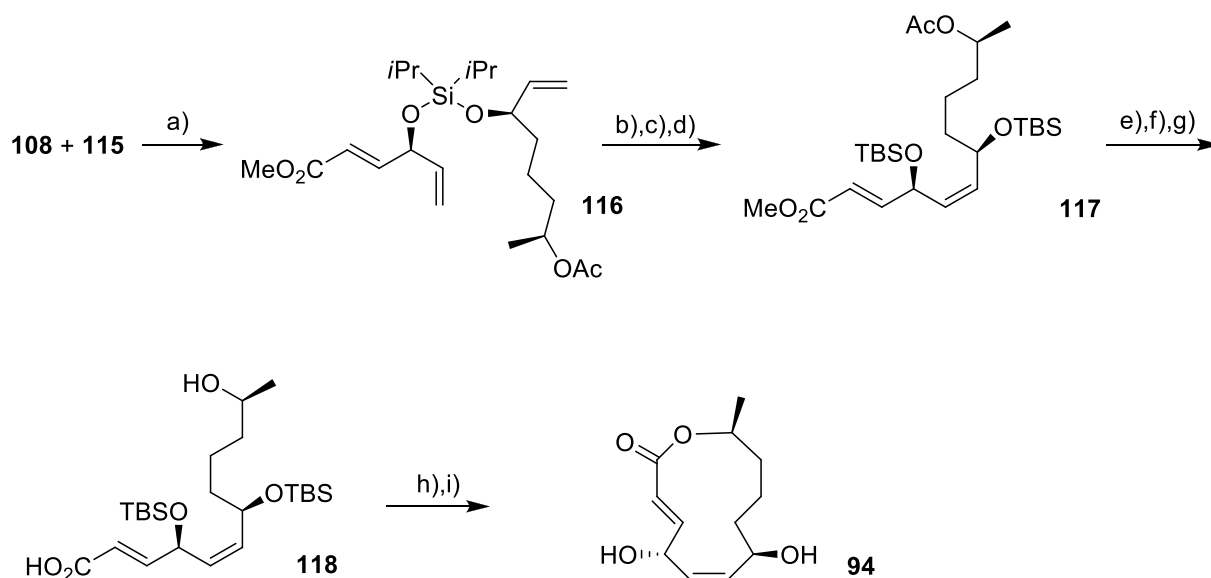
Reagenzien und Bedingungen: (a) PhCOOH , (+)-COP-OAc (109) (1 mol%), CH_2Cl_2 , RT, 95%, 96% ee; (b) K_2CO_3 , MeOH, RT, 89%; (c) TIPSCl, Imidazol, DMF, RT, 96%; (d) DDQ, pH = 7 Puffer/ CH_2Cl_2 , RT, 99%; (e) IBX, EtOAc, 80 °C; (f) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$, CH_2Cl_2 , RT, 78% (über 2 Stufen); (g) HF, MeCN/ H_2O , RT, 88%.

Die Kupplung der beiden Fragmente wurde durch RCM unter Zuhilfenahme eines Silyllinkers bewerkstelligt, sodass nach Umschützen Intermediat 117 erhalten wird. Reduktion mit Dibal-H führt zu einem Diol. Die selektive Oxidation von dessen Allylalkohol führt zu 118.


Schema 25: Synthese von Fragment 115

Reagenzien und Bedingungen: (a) i) $\text{BnOCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $n\text{-BuLi}$; ii) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$; iii) (S)-(-)-Propylenoxide, THF, -78 °C, 93%; (b) TIPSCl, Imidazol, DMF, RT, 98%; (c) H_2 , Pd/C (5 mol%), EtOH, RT, quant.; (d) i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, -78 °C; ii) NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C \rightarrow RT, 94%; (e) i) Methyl(diphenylphosphono)acetat, NaH, THF, 0 °C; ii) 112, THF, -78 °C \rightarrow -20 °C, 75%; (f) Dibal-H, THF, -78 °C, 97%; (g) CCl_3CN , DBU (10 mol%), CH_2Cl_2 , RT, 97%; (h) $\text{PMBO}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, (+)-COP-OAc (109) (5 mol%), CH_2Cl_2 , RT, 83%, d.r. >99:1; (i) HF, MeCN/ H_2O , RT, 79%; (j) Ac_2O , Pyridin, RT, 83%; (k) i) DDQ, pH = 7/Puffer, CH_2Cl_2 , RT; ii) KO^tBu (15 mol%), THF, RT, 87%.

Der finale Ringschluss der seco-Säure **118** wurde durch YAMAGUCHI-Veresterung erzielt, wobei nach Entfernen der TBS-Schutzgruppe das Zielmolekül (+)-Chloriolid (**94**) erhalten wird. Die 20-stufige Synthese erzielte eine Gesamtausbeute von 7%.



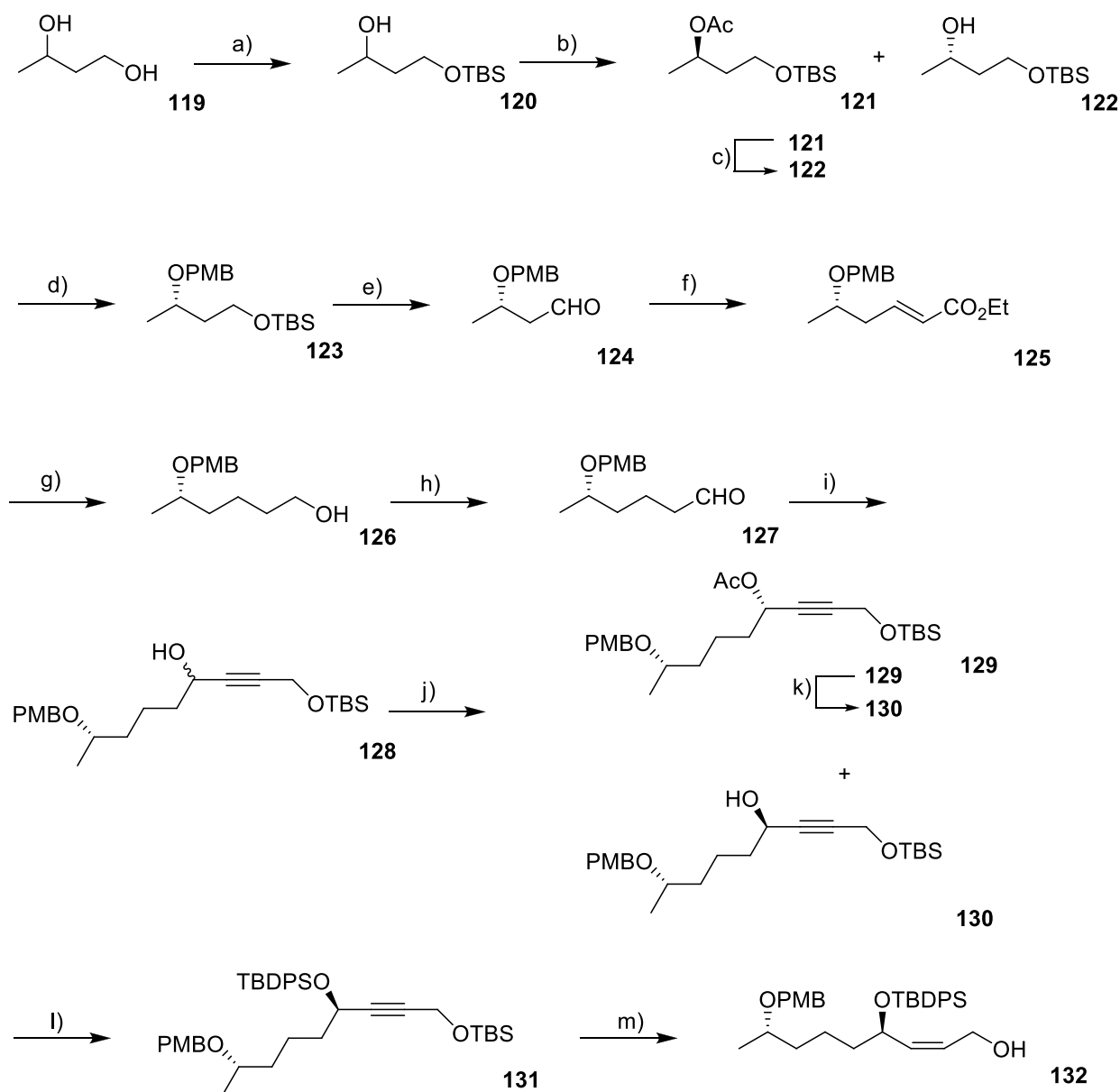
Schema 26: Kupplungsreaktion und Ringschluss

Reagenzien und Bedingungen: (a) **108**, (*i*Pr)₂SiCl₂, Pyridin, RT, **115**, 77%; (b) GRUBBS-II (5 mol%), Toluol, 80 °C, 86%; (c) HF, MeCN/H₂O, RT, 85%; (d) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 80%; (e) Dibal-H, CH₂Cl₂, -78 °C, quant.; (f) MnO₂, CH₂Cl₂, RT; (g) NaClO₂, 2-Methyl-2-buten, NaH₂PO₄, *t*-BuOH/H₂O, 87% (über 2 Stufen); (h) i) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt₃, THF, RT; ii) DMAP, Benzol, RT, 65%; (j) HF, MeCN/H₂O, RT, quant.

5.2.2 Synthese nach S. NANDA

Die zweite, von S. NANDA veröffentlichte Synthese, sieht eine lineare Syntheseroute zur Darstellung von (+)-Chloriolid (**94**) vor.^[136] Zwei Stereozentren werden durch enzymatische Reaktionen generiert und das dritte mittels einer asymmetrischen Alkinylierung. Der finale Ringschluss wird ebenfalls durch YAMAGUCHI-Veresterung bewerkstelligt.

Die primäre Hydroxygruppe von (±)-Butan-1,3-diol (**119**) wird zunächst selektiv als TBS-Ether geschützt, sodass **120** erhalten wird. Durch enzymvermittelte kinetische Racematspaltung wird im Anschluss der enantiomerenreine Alkohol **122** generiert.^[137] PMB-Schätzung ergibt Verbindung **123**, dessen TBS-Schutzgruppe im Folgenden entfernt wird. Der so freigesetzte primäre Alkohol wird zum entsprechenden Aldehyd **124** oxidiert und per HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion in den α,β -ungesättigten Ester **125** überführt.

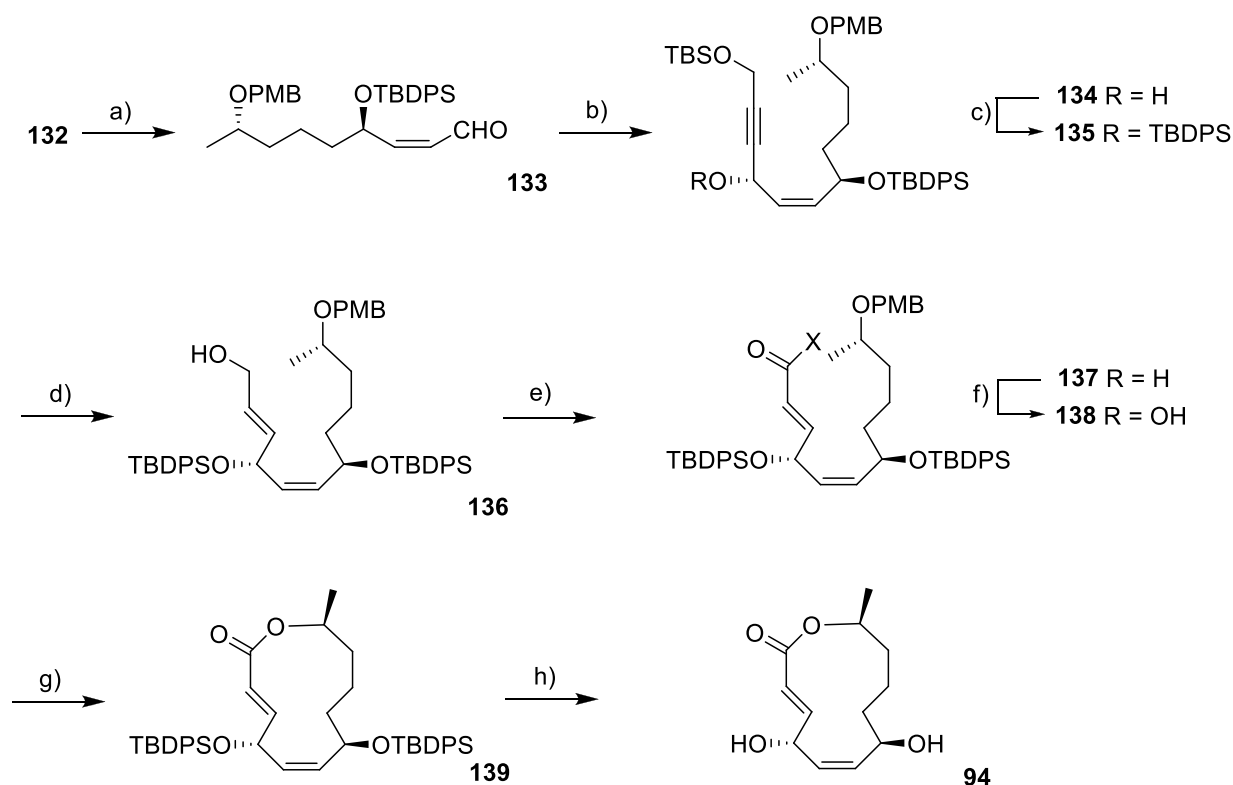


Schema 27: Darstellung von Fragment **132**

Reagenzien und Bedingungen: (a) NaH, TBSCl, THF, 90%; (b) CAL-B, DIPE, Vinylacetat; (c) i) K₂CO₃, MeOH; ii) Ph₃P, DIAD, AcOH; iii) K₂CO₃, MeOH; (d) PMBO(C=NH)CCl₃, CSA, 82%; (e) i) PPTS, MeOH; ii) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, -78 °C; (f) Ph₃P=CHCO₂Et, CH₂Cl₂, RT, 98%; (g) i) NiCl₂, NaBH₄, MeOH, 97%; ii) LiAlH₄, 88%; (h) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, -78 °C; (i) *tert*-Butyldimethylprop-2-ynyloxy-silan, *n*-BuLi, -78 °C, 80%; (j) CAL-B, DIPE, Vinylacetat; (k) i) K₂CO₃, MeOH; ii) Ph₃P, DIAD, AcOH; iii) K₂CO₃, MeOH, 70%; (l) TBDPSCI, Imidazol, 90%; (m) i) PPTS, MeOH, 78%; ii) H₂, LINDLAR-Katalysator, 92%.

Reduktive Entfernung der Doppelbindung und Behandlung mit LiAlH₄ ergibt den primären Alkohol **126**. **126** wird im Anschluss nach SWERN zu Aldehyd **127** oxidiert. Dieser wird mit TBS-geschütztem Propargylalkohol in das Alkin **128** überführt. Da **128** als Mischung von

Diastereomeren vorliegt, wird erneut mittels enzymatischer Spaltung über mehrere Stufen der enantiomerenreine Alkohol **130** gewonnen und mit einer TBDPS-Schutzgruppe versehen. Das erhaltene Intermediat **131** wird schließlich von seiner TBS-Schutzgruppe befreit und mittels LINDLAR-Katalysator zum *cis*-Allylalkohol **132** hydriert.



Schema 28: Darstellung von (+)-Chloriolid (**94**)

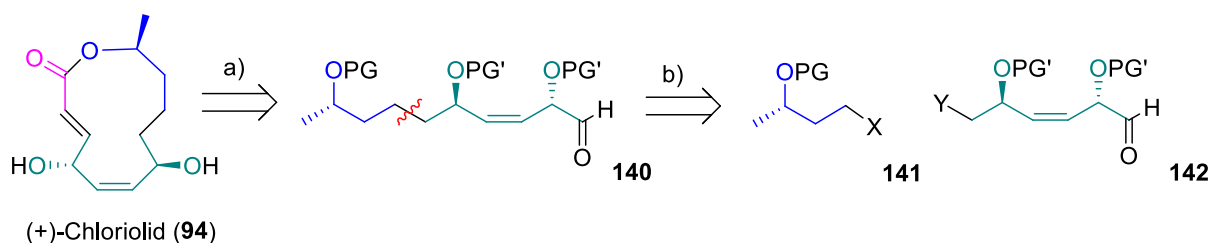
Reagenzien und Bedingungen: (a) Dess-Martin-Periodinan, 93%; (b) *tert*-Butyl-dimethyl-prop-2-ynyloxy-silan, Me₂Zn, (*R,R*)-pro-Phenol-Ligand, 72%; (c) TBDPSCl, Imidazol, 88%; (d) i) PPTS, MeOH; ii) Red-Al, THF, -78 °C, 70% (über 2 Stufen); (e) i) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 92%; (f) i) NaH₂PO₄, NaClO₂, *t*-BuOH, 2-Methyl-2-buten, H₂O, RT, 92%; ii) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O, 78% (20:1); (g) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, DIPEA, DMAP, Toluol, 60 °C, 64%; (h) NH₄F, MeOH, RT, 55%.

Dieser wird zum Aldehyd **133** oxidiert und durch asymmetrische Alkinylierung nach TROST *et al.*^{[138],[139]} in Verbindung **134** überführt. Die sekundäre Hydroxygruppe von **134** wird als TBDPS-Ether geschützt und anschließend die primäre Hydroxyfunktion entschützt. Danach wird die Dreifachbindung mittels Red-Al zu der entsprechenden *E*-Doppelbindung reduziert. Der erhaltene primäre Alkohol **136** wird zur Säure **138** oxidiert und die PMB-Schutzgruppe entfernt. Der nun erfolgende Ringschluss wird mittels YAMAGUCHI- Veresterung erzielt. Nach Entfernen der TBDPS-Schutzgruppen wird das Zielmolekül **94** in einer Ausbeute von 2% über 20 Stufen erhalten.

5.3 Darstellung von (+)-Chloriolid aus einem C-6- und einem C-4-Baustein

5.3.1 Retrosynthese

Die Darstellung des 12-gliedrigen Makrolids (+)-Chloriolid (**94**) soll über eine neue Ringschlussvariante unter Zuhilfenahme des, im Arbeitskreis etablierten Phosphorylids Ph_3PCCO bewerkstelligt werden.^{[140],[141]} Im Vergleich zu den beiden bekannten Synthesen^{[132],[136]}, die den Ringschluss jeweils über eine YAMAGUCHI-Veresterung vollziehen, sollte dabei keine Hochverdünnung vonnöten sein. Für die Synthese unter Verwendung von Ph_3PCCO wird so zunächst der offenkettige Aldehyd **140** benötigt.



Schema 29: Retrosynthese von (+)-Chloriolid (**94**)

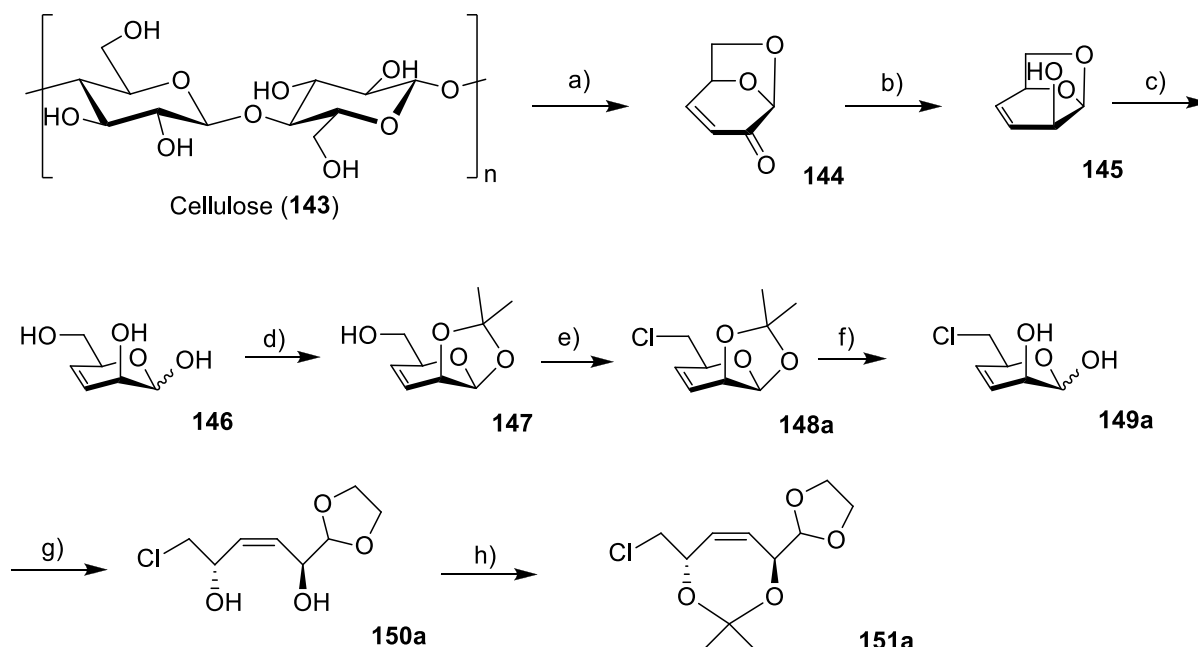
(a) Ph_3PCCO vermittelte Makrocyclisierung, (b) Kupplung der beiden Bausteine

Da im Gegensatz zu den beiden bekannten Synthesen eine möglichst kurze Strategie verfolgt werden sollte, wurde die stereochemische Information dem chiralen Pool entnommen. Demzufolge wurde der Hydroxyaldehyd **140** in zwei Fragmente zerlegt. Zum einen in den C-6-Baustein **142**, der aus einer Zucker-Spezies gewonnen werden sollte. Zum anderen in einen C-4-Baustein **141**, der sich ebenfalls ausgehend von einem Biopolymer darstellen lässt.

5.3.2 Geplante Synthesestrategie zur Darstellung von (+)-Chloriolid (**94**)

Gemäß den retrosynthetischen Überlegungen werden zunächst ein C-6- und ein C-4-Baustein zur Darstellung des offenkettigen Precursors benötigt. Der C-6-Baustein **142** sollte sich ausgehend von Cellulose darstellen lassen. Durch Pyrolyse von Cellulose sollte Levoglucosenon **144** gewonnen werden. Eine stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe sollte **145** liefern, das bereits zwei der drei im Zielmolekül vorhandenen Stereozentren sowie die Z-Doppelbindung enthält. Nach Hydrolyse von **145** zum Triol **146** wird eine Acetonid-

Schützung zu **147** durchgeführt, um eine selektive Halogenierung der primären Hydroxygruppe zu ermöglichen. Baustein **151a** sollte schlussendlich durch Schützen des freien Aldehyds sowie der beiden Hydroxygruppen zugänglich gemacht werden.

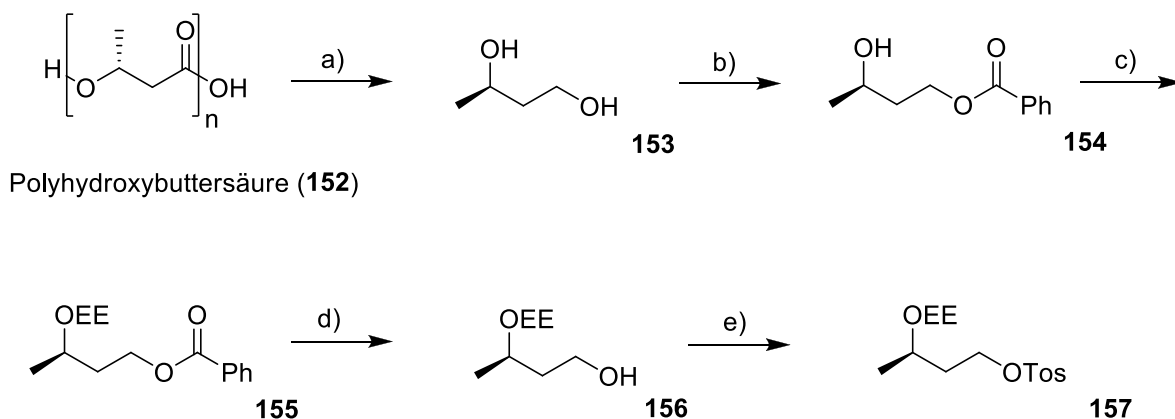


Schema 30: Geplante Darstellung von Building-Block **151a**

Reagenzien: (a) H₃PO₄, Pyrolyse ca. 400 °C; (b) NaBH₄, H₂O; (c) HCl, H₂O/Dioxan; (d) PPTS, Aceton; (e) CCl₄, PPh₃; (f) Amberlyst-15, MeOH; (g) Ethylenglykol, *p*-TosOH, Benzol; (h) DMP, PPTS, Aceton.

Der C-4-Baustein sollte ausgehend von Polyhydroxybuttersäure (**152**) erhalten werden. Dazu sollte durch reduktive Depolymerisation von **152** (*R*)-Butan-1,3-diol (**153**) erhalten werden.^[142] Dadurch wird das dritte Stereozentrum erhalten, welches im weiteren Verlauf jedoch noch einer Inversion unterzogen werden muss.

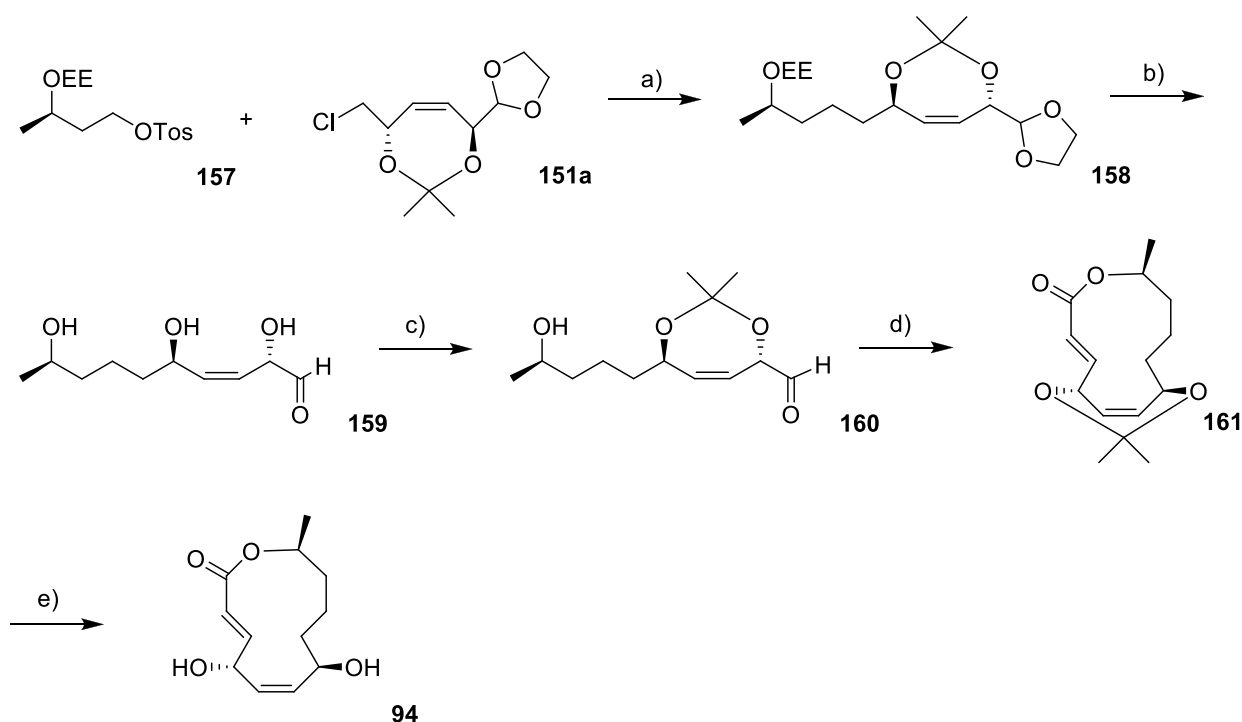
Zunächst sollte jedoch die primäre Hydroxygruppe von **153** mit Benzoylchlorid verestert und anschließend die verbliebene sekundäre Hydroxygruppe EE-geschützt werden. Die nach Esterhydrolyse erhaltene Zwischenstufe **156** sollte tosyliert werden, sodass der zweite Building-Block **157** erhalten werden müsste (siehe Schema 31).



Schema 31: Geplante Darstellung von Building-Block **157**

Reagenzien: (a) LiAlH_4 , THF; (b) PhCOCl , Pyridin; (c) Ethylvinylether, TFA; (d) KOH , MeOH; (e) $p\text{-TosCl}$, Pyridin.

Die Kupplung der beiden Building-Blocks sollte über GRIGNARD-Verbindungen unter Kupfer-Katalyse vollzogen werden, sodass Intermediat **158** zugänglich werden sollte. Nach globaler Entschützung müssten die beiden Allylalkohole von Verbindung **159** erneut ge-



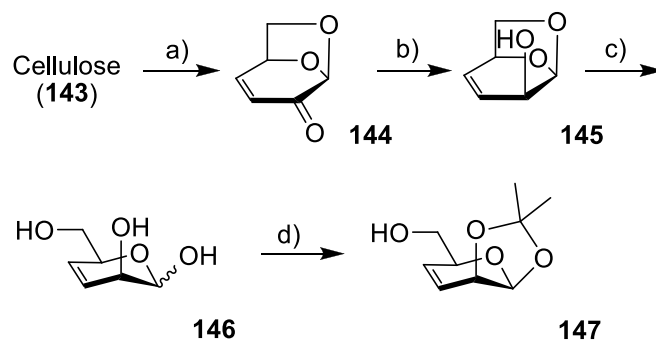
Schema 32: Geplante Darstellung von (+)-Chloriolid (**94**)

Reagenzien: (a) **151a**, Mg, Li_2CuCl_4 , **157**, THF; (b) Amberlyst-15, MeOH; (c) DMP, PPTS, Aceton; (d) Ph_3PCCO , Toluol; (e) Amberlyst-15, MeOH.

schützt werden. Im Anschluss soll der Ph_3PCCO vermittelte Ringschluss erfolgen, sodass nach Entschützung das Zielmolekül **94** erhalten werden sollte (siehe Schema 32).

5.3.2 Darstellung des C-6-Building-Blocks

Entsprechend der vorangegangenen synthetischen Überlegungen soll zur Darstellung des ersten Bulding-Blocks von Cellulose (**143**) ausgegangen werden.^[143] Eine einfache Methode zur Gewinnung großer Mengen an Levoglucosenon (**144**) stellt die Pyrolyse von Cellulose (**143**) oder Cellulose-haltigem Material wie Zeitungspapier dar.^[144] Dies ermöglicht einen kostengünstigen Zugang zu zwei der drei Stereozentren im Zielmolekül sowie zur Z-Doppelbindung.



Schema 33: Darstellung von Acetonid **147** aus Cellulose (**143**)

Reagenzien und Bedingungen: (a) H_3PO_4 , ca. 500 °C, 2%; (b) NaBH_4 , H_2O , RT, 5 min, 84%; (c) 0,35 N HCl, H_2O /Dioxan, 100 °C, 1,5 h; (d) *p*-TosOH, 2,2-Dimethoxypropan, Aceton, RT, 3 h, 60% (2 Stufen)

Bei den hohen Temperaturen der Pyrolyse von Cellulose treten mehrere Prozesse nebeneinander auf. Transglycosylierungen, Dehydratisierung, Depolymerisation, Umlagerungen und Zersetzung führen zu einer Vielzahl von Produkten.^{[145],[146]} Bei Pyrolysetemperaturen ab 300 °C ohne den Zusatz von Katalysatoren laufen vor allem Depolymerisations- und Transglycosylierungsreaktionen ab. Dies führt zu einer Mischung von Anhydroglucosen, wobei Levoglucosan (**162**) die Hauptkomponente ist. In Gegenwart von sauren Katalysatoren werden zudem Dehydratisierungen sowie Umlagerungen begünstigt, was die Bildung des gewünschten Levoglucosenons (**144**) zur Folge hat.^[147]

Für die Gewinnung von Levoglucosenon (**144**) aus Cellulose (**143**) sind Temperaturen von mindestens 300 °C nötig, um zunächst einen Bruch der glycosidischen Bindung bewerkstelligen zu können.^[148] Dabei ist sowohl eine homolytische^[149] als auch eine heterolytische-Bindungsspaltung^[150] denkbar. Als Folgereaktion tritt eine intramolekulare Transglycosylierung unter Beteiligung einer der drei freien Hydroxygruppen auf.^{[151],[152],[153]} Dabei ist der Bruch der glycosidischen Bindung und die intramolekulare Transglycosylierung unter Einbezug der 6-OH-Gruppe die wahrscheinlichste Variante, da das thermodynamisch stabile Levoglucosan (**162**) entsteht. Mechanistisch lässt sich die Entstehung von Levoglucosenon (**144**) aus Levoglucosan (**162**) anhand von Schema 34 erklären.

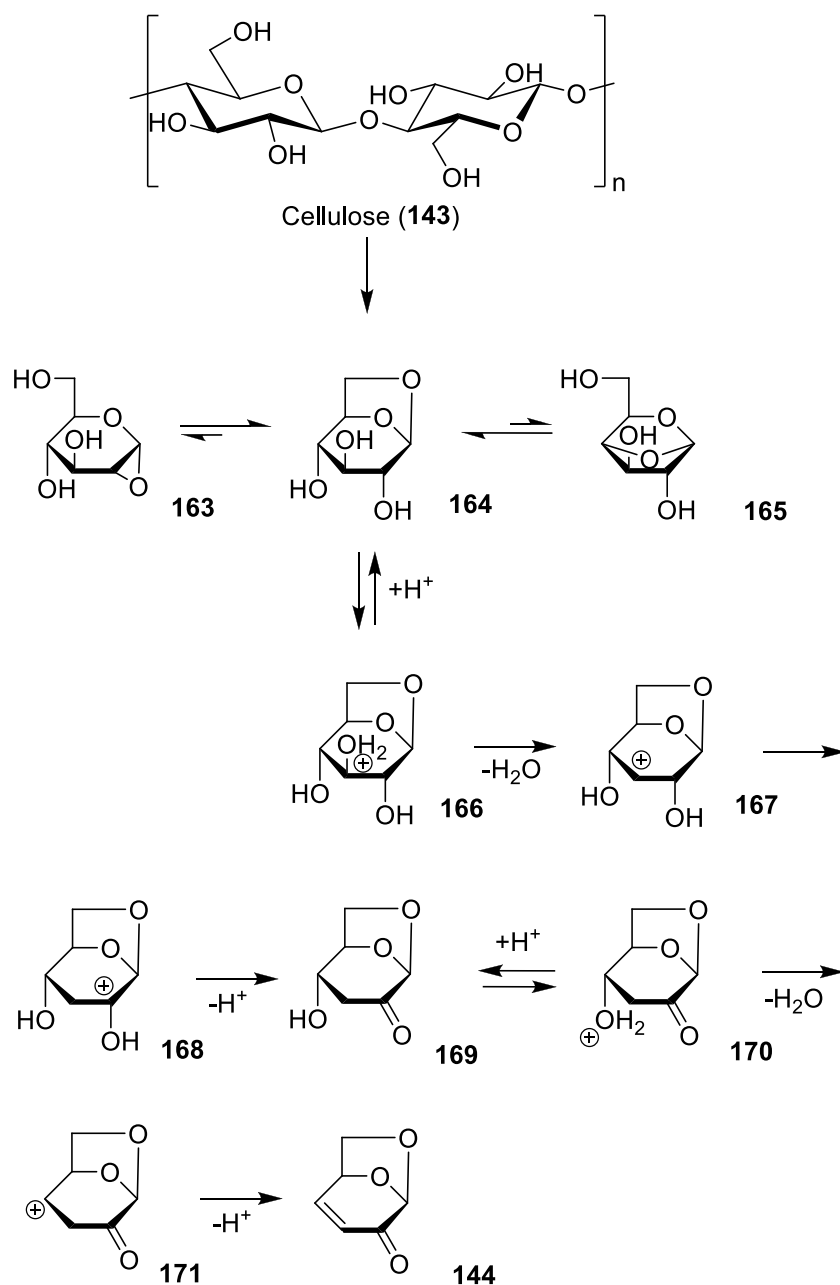


Abbildung 20: Levoglucosan (**162**) und Levoglucosenon (**144**)

Nach einer Transglykolyse führt eine Protonierung der 3-OH Gruppe von **164** unter anschließender Wasserabspaltung zu Carbeniumion **167**. Es folgt ein 1,2-Hydrid-Shift von C-2 nach C-3, sodass das stabilere Carbeniumion **168** erhalten wird. Im Anschluss findet die Deprotonierung der 2-OH Gruppe, unter der Bildung einer Carbonylfunktion, statt. Schließlich wird durch Protonierung der 4-OH Gruppe und unter Eliminierung von Wasser das Carbeniumion **171** erhalten. Dieses stabilisiert sich, durch die Abspaltung eines Protons, unter Ausbildung einer Doppelbindung.^[154] Dabei ist Levoglucosenon (**144**) nicht das einzige Produkt das gebildet werden kann. Ausgehend von den drei verschiedenen Anhydroglucosen **163**, **164** und **165** ist die Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten möglich.

Im Labormaßstab wurden in einem 1 L Kolben jeweils 35,0 g mit Phosphorsäure versetztes Cellulosepulver der Firma *Sigma Aldrich* auf ca. 500 °C erhitzt. Das Pyrolysat wurde mittels einer Destillierbrücke kondensiert und gesammelt. Dabei wurde die Apparatur unter verminderten Druck (ca. 30 mbar) gesetzt, um ein schnelles Entfernen des Produkts aus der heißen Pyrolyseapparatur zu gewährleisten. Dies ist nötig um weitere Zersetzungsprozesse zu vermeiden. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte per Mikrodestillation, sodass reines Levoglucosenon (**144**) in einer Ausbeute von 2 % erhalten werden konnte. Mittlerweile sind deutlich effektivere Verfahren zur Gewinnung von Levoglucosenon (**144**) bekannt.^[155]

Das gewonnene Levoglucosenon (**144**) sollte im nächsten Schritt reduziert werden. Die Reduktion der Carbonylfunktion liefert dabei, aufgrund der sterischen Abschirmung durch die Acetalbrücke, nahezu ausschließlich das β -Hydroxy-Epimer **145**. Reduktionsreagenzien ist



Schema 34: Verlauf der Pyrolyse von Cellulose (**143**) unter Erhalt von Levoglucosenon (**144**)

der Zugang von der α -Seite erleichtert, was die Bildung des (S)-Alkohols sehr begünstigt.^[156] Die Reaktion wurde mit NaBH₄ in Wasser durchgeführt und lieferte in sehr guten Ausbeuten den gewünschten (S)-Alkohol **145** (siehe Schema 33).

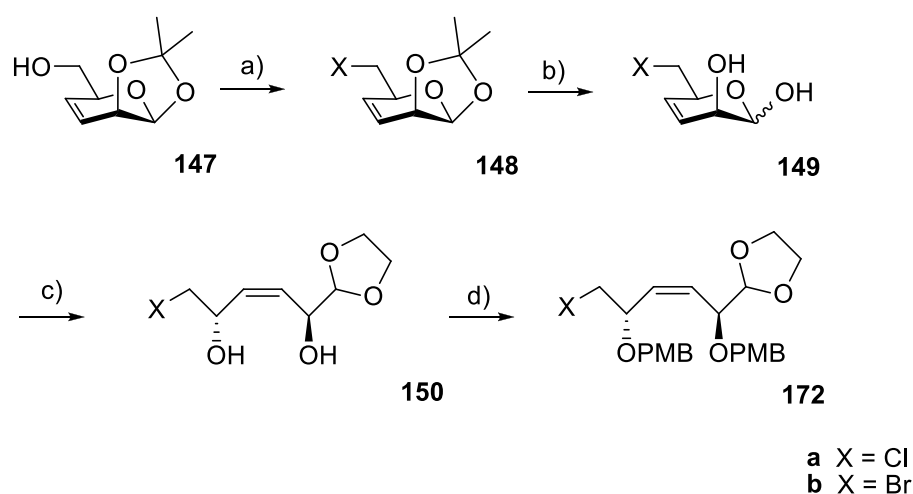
Durch saure Hydrolyse des Acetals **145** sollte der Triol **146** zugänglich gemacht werden.^{[157],[158],[159]} Dabei waren viele Optimierungsarbeiten bezüglich der exakten Säurekonzentration vonnöten, da eine zu protische Reaktionsführung zu unkontrollierter Zersetzung des Ausgangsmaterials führte. Die Verwendung von 0,35 N HCl in 1,4-Dioxan stellte sich als ideal heraus. Der Ansatz wurde für 1,5 h unter Rückfluss erhitzt und im Anschluss auf Raumtemperatur gebracht. Nach Neutralisation mit NH₄Cl-Lösung konnte der gewünschte Triol **146** erhalten werden. Dabei ist dem Halbacetal **146** durch die Öffnung des Vollacetals eine Epimerisierung möglich,^[160] was ein Produktgemisch aus α - und β -Anomer in einem Verhältnis von ca. 1:2 zur Folge hat. Dies ist anhand des ¹³C-NMR Spektrums zu belegen. Von einer weiteren Aufreinigung des Produkts wurde abgesehen, da das Produkt, aufgrund seiner hohen Polarität, nur unter unverhältnismäßig hohen Verlusten zu chromatographieren ist.

Um im weiteren Verlauf selektiv Transformationen an der primären Hydroxygruppe von **146** vornehmen zu können, ist das Einführen einer Schutzgruppe unumgänglich. Aufgrund deren 1,2-Stellung zueinander bietet sich das Schützen der beiden Alkohole als Acetonid an.

Es wurde eine Reihe von Versuchen unternommen, um die Acetonid-Schutzgruppe in guter Ausbeute einzuführen. Dabei wurde neben der Variation der Reaktionsdauer und Temperatur auch der eingesetzte saure Katalysator (PPTS/*p*-TsOH) sowie das Lösungsmittel und das Reagenz zur Acetonid-Bildung variiert.

Die einfachste Methode zur Einführung der Acetonid-Schutzgruppe stellt das Rühren von **146** in Aceton unter Einwirken von PPTS dar. Jedoch konnte unter verschiedenen Bedingungen nur eine sehr geringe Ausbeute erzielt werden.^{[161],[162]} Eine Steigerung der Ausbeute war durch die Zugabe von 2-Methoxypropen unter PPTS Katalyse möglich.^{[163],[164]} Die besten Resultate wurden jedoch unter Einsatz von 2,2-Dimethoxypropan in Aceton mit *p*-TosOH als Katalysator erzielt.^{[165],[166],[167],[168]} Für die Hydrolyse und die Acetonid-Schätzung konnte eine Gesamtausbeute von 60% erreicht werden. Als Produkt wird ausschließlich das β -Anomer **147** erhalten, was sich eindeutig durch den Spektrensatz nachweisen ließ. Aufgrund der resultierenden Ringspannung wird das α -Anomer nicht gebildet.

Durch Acetonid-Schützen von **146** wird im Folgenden eine selektive Halogenierung der freien primären Hydroxygruppe von **147** ermöglicht. Per APPEL-Reaktion konnte sowohl eine Chlorierung, als auch eine Bromierung in beachtlichen Ausbeuten bewerkstelligt werden. Dabei wurde zur Chlorierung der Alkohol **147** zusammen mit Triphenylphosphin in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und über 20 Stunden auf 85 °C erhitzt.^{[169],[170],[171]} Zur Bromierung wurde Alkohol **147** in THF gelöst und mit Tetrabromkohlenstoff sowie Triphenylphosphin versetzt.^{[172],[173],[174]} Das gewünschte Produkt **148b** konnte nach 48 Stunden in einer sehr guten Ausbeute isoliert werden.



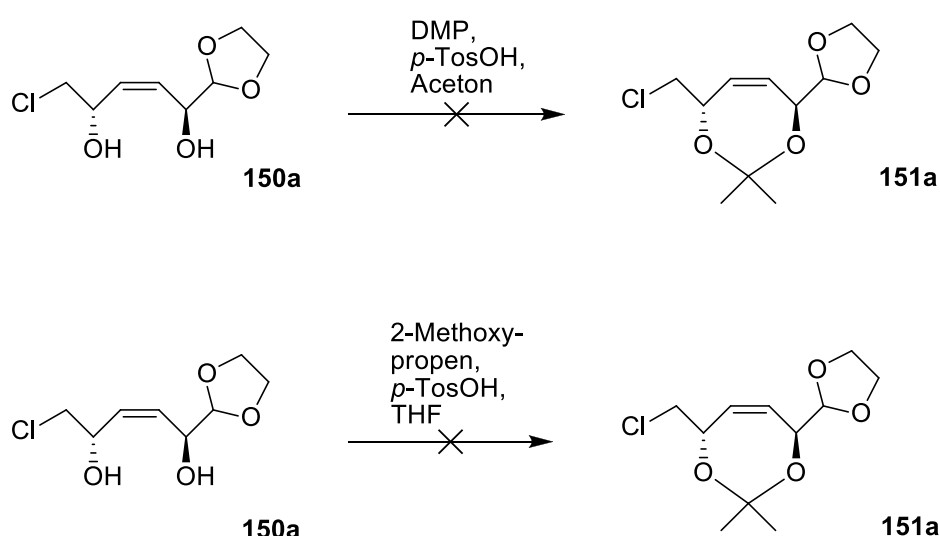
Schema 35: Synthese von **172** aus Acetonid **147**

Reagenzien und Bedingungen: (a) CCl_4 , PPh_3 , 85 °C, 20 h, 62% / CBr_4 , PPh_3 , THF, 48 h, RT, 91%; (b) Amberlyst-15, MeOH, RT, 38 h, 94%/98%; (c) Ethylenglykol, *p*-TosOH, Benzol, 80 °C, 20 h, 51%/38%; (d) *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat, PPTS, RT, 40 h, 92%/95%.

Nach erfolgreicher Halogenierung sollte die Acetonid-Schutzgruppe wieder entfernt werden. Ein nahezu quantitativer Umsatz für sowohl das Chlorid **148a** als auch das entsprechende Bromid **148b** konnte unter Zuhilfenahme des Ionentauschers Amberlyst-15 in Methanol erzielt werden.^{[175],[176],[177]} Nach dem Entfernen der Schutzgruppe steht es dem System wieder frei zu epimerisieren, sodass α - und β - Anomer nebeneinander vorliegen.

Um im späteren Verlauf der Syntheseroute ein selektives Kuppeln der beiden Building-Blocks zu ermöglichen, muss der als Halbacetal vorliegende Aldehyd von **149** geschützt werden. Dies sollte als 1,3-Dioxolan geschehen. Die Acetalisierung von **149** in Benzol mit Ethylenglykol unter saurer Katalyse von *p*-TosOH ergab das gewünschte Produkt **150** in moderaten Ausbeuten (51%/38%).^{[178],[179]}

Letztlich sollten die beiden für eine metallorganische Kupplung hinderlichen Hydroxygruppen von **150a** mit einer Schutzgruppe versehen werden. Die zunächst geplante Überführung dieser in das Acetonid **151a** konnte jedoch nicht realisiert werden. Sowohl Versuche mit 2,2-Dimethoxypropan, beziehungsweise mit 2-Methoxypropen unter verschiedenen Bedingungen führten nicht zur gewünschten Verbindung **151a**. Das Misslingen dieses Vorhabens könnte eventuell auf eine ungünstige Sterik zurückzuführen sein. Das Acetonid-Schützen der 1,4-zueinander ständigen Alkohole hätte einen energetisch ungünstigen Siebenring zur Folge.

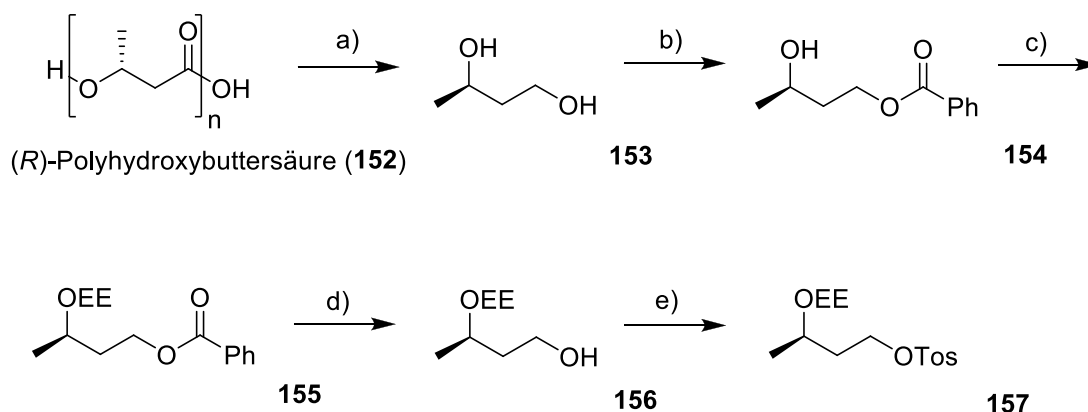


Schema 36: Versuche Diol **150a** als Acetonid zu schützen

Folglich wurde eine andere Schutzgruppenstrategie verfolgt, dabei fiel die Wahl auf eine PMB-Schätzung. Dies bringt den Vorteil mit sich, dass die PMB-Schutzgruppe aufgrund ihrer Orthogonalität zu den anderen verwendeten Schutzgruppen im späteren Verlauf der Synthese eine selektive Entschätzung ermöglicht. Die Schätzung erfolgte in CH_2Cl_2 unter Verwendung des entsprechenden Trichloracetimidats und einer katalytischen Menge PPTS über einen Reaktionszeitraum von 40 Stunden.^{[180],[181],[182],[183]} Dabei wurden sowohl für das Chlorid **172a** als auch für Bromid **172b** ausgezeichnete Ausbeuten (92%/95%) erzielt (siehe Schema 35). Die geringe Menge an nur mono-PMB-geschütztem Produkt kann chromatographisch abgetrennt und erneut umgesetzt werden.

5.3.3 Darstellung des C-4-Building-Blocks

Der zweite Building-Block sollte ebenfalls ausgehend von einem Biopolymer dargestellt werden, dessen Vorteile ein äußerst günstiger Preis und die breite Verfügbarkeit sind. Das zunächst benötigte (*R*)-Butan-1,3-diol (**153**) wurde durch reduktive Depolymerisierung aus Polyhydroxybuttersäure (PHB) (**152**) gewonnen.^{[184],[185]}



Schema 37: Darstellung von Tosylat **157** aus Polyhydroxybuttersäure (**152**)

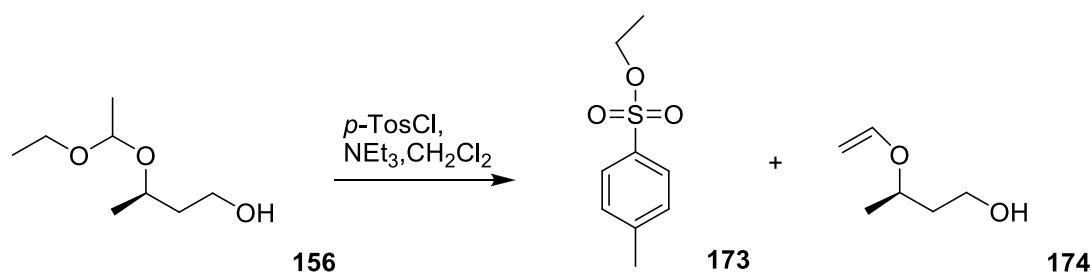
Reagenzien und Bedingungen: (a) LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 75\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 48%; (b) Benzoylchlorid, Pyridin, CH_2Cl_2 , $-35\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 79%; (c) Ethylvinylether, TFA, RT, 48 h, 95%; (d) KOH, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, $45\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 76%; (e) *p*-TosCl, Pyridin, $-18\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 65%.

PHB (**152**) zählt zu den häufigsten mikrobiologischen Energiespeicherstoffen. So gibt es Mikroorganismen, die 80% ihres Trockengewichts als PHB (**152**) speichern können, wie beispielsweise *Hydrogenomonas eutropha*.^{[186],[187]} Im großtechnischen Maßstab wird PHB (**152**) hingegen aus *Aliccaligenes eutrophus H 16* durch Fermentation von Fructose gewonnen.^{[188],[189]} Für die Darstellung von (*R*)-Butan-1,3-diol (**153**) wurde PHB (**152**) in THF mit LiAlH_4 reduktiv depolymerisiert. Die Reaktion wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt und lieferte eine Ausbeute von 48%.

Im Anschluss wurde die primäre Hydroxygruppe von (*R*)-Butan-1,3-diol (**153**) selektiv mit Benzoylchlorid verestert.^[190] Der gewünschte Monoester wurde durch langsames Eintropfen von Benzoylchlorid unter Kühlung zu einer Lösung des Diols **153** in einem CH_2Cl_2 /Pyridin-Gemisch erzielt. Die Veresterung läuft über 24 Stunden mit einer Ausbeute von 79% ab.^{[191],[192]}

Die verbliebene Hydroxygruppe von **154** wird mit einer EE-Schutzgruppe versehen. Dies wurde unter Verwendung von Ethylvinylether und TFA bewerkstelligt. Das gewünschte Produkt **155** wurde in einer Ausbeute von 95% erhalten. Durch das Versetzen der sekundären Hydroxygruppe von **154** mit einer basenstabilen Schutzgruppe wird das selektive Entschützen der primären Hydroxygruppe von **155** durch eine basische Esterverseifung ermöglicht. Das Einwirken von Kaliumhydroxid in einem Methanol/Wasser-Gemisch auf **155** liefert **156** mit einer Ausbeute von 76%.

Die freigelegte Hydroxygruppe sollte umgehend tosyliert werden. Dabei führte ein Standardverfahren^[193] den Alkohol **156** in CH₂Cl₂ mit *p*-Tosylchlorid unter Triethylamin Katalyse zur Reaktion zu bringen, nicht zum gewünschten Produkt **157**. Stattdessen wurde Ethyltosylat (**173**) erhalten. Zusätzlich wurde vermutlich **174** gebildet, was jedoch aufgrund dessen hoher Flüchtigkeit nicht isoliert werden konnte.



Schema 38: Versuch der Tosylierung von Alkohol **156**

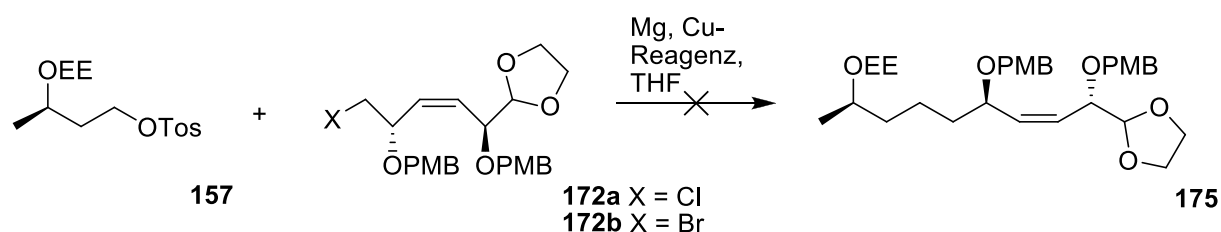
Bessere Ergebnisse lieferte die Umsetzung von Alkohol **156** mit *p*-Tosylchlorid in Pyridin. Das gewünschte Tosylat **157** konnte in einer Ausbeute von 65% gewonnen werden.^{[194],[195],[196]} Die Reaktion ist dabei äußerst temperaturabhängig und liefert die besten Ergebnisse bei –20 °C. Damit stehen die beiden für eine Kupplung erforderlichen Building-Blocks bereit.

Tosylierung von 156	
T [°C]	Ausbeute
RT	17%
–20	65%
–35	48%

Tabelle 1: Temperaturabhängigkeit der Tosylierung von **156** in Pyridin

5.3.4 Versuche zur Kupplung der beiden Building-Blocks

Für die Kupplung von zwei sp^3 -Kohlenstoffzentren und dabei insbesondere für die Kupplung von primären Halogeniden und Pseudohalogeniden sind Kupferreagenzien prädestiniert. Auch die Kupplung der beiden vorliegenden Building-Blocks **157** und **172** soll kupferkatalysiert bewältigt werden. Das Kupferreagenz wird dabei in der Regel durch Transmetallierung aus Organolithium- oder GRIGNARD-Verbindungen generiert. Im vorliegenden Fall sollten aus den Halogeniden **172a** und **172b** die entsprechenden GRIGNARD-Verbindungen dargestellt werden und mittels Zugabe katalytischer Mengen Kupfersalze, die für die Kupplung benötigten Kupferspezies generiert werden.^{[197],[198],[199]}



Schema 39: Versuche zur Kupplung der Building-Blocks **157** und **172**

Halogenid	Äquivalente an Cu-Reagenz	Cu-Reagenz	T bei Zugabe des Cu-Reagenz	T bei Reaktion mit Cu-Reagenz	T bei Zugabe des Tosylats 137
172a	0,03	Li_2CuCl_4	0 °C	0 °C	0 °C
172a	0,03	Li_2CuCl_4	-60 °C	0 °C	0 °C
172a	0,1	CuI	0 °C	0 °C	-78 °C
172a	0,01	Li_2CuCl_4	-60 °C	-78 °C	-78 °C
172a	0,1	CuBr	-78 °C	-78 °C → RT	-78 °C
172b	0,03	Li_2CuCl_4 (+NMP)	0 °C	0 °C	0 °C
172b	0,03	Li_2CuCl_4	0 °C	0 °C	0 °C

Tabelle 2: Reaktionsparameter der verschiedenen Kupplungsreaktionen

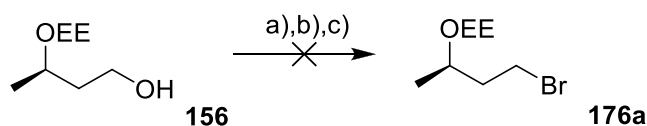
Die Verbindungen **172a** und **172b** wurden mit Magnesium umgesetzt. Anschließend wurden dem System Kupfersalze sowie das Tosylat **157** zugesetzt. Nach Zugabe aller Reagenzien wurden die Reaktionen spätestens nach 48 Stunden abgebrochen. Tabelle 2 gibt Aufschluss über die Variation des Kupferreagenzes und weiterer Parameter.

Jedoch konnte unter keinen Reaktionsbedingungen ein Kupplungsprodukt erhalten werden. Auch der Zusatz des Additivs *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP)^[200] konnte keine Abhilfe schaffen. Um ein effizientes Ablaufen der Grignardierung von Bromid **172b** zu gewährleisten wurde auf das Verfahren nach Bogdanović zurückgegriffen.^{[201],[202]} Jedoch konnte auch hier kein Kupplungsprodukt erhalten werden. Eine mögliche Erklärung für das Fehlschlagen der Kupplungen, trotz des Abreagierens des Magnesiums, könnte in einer sterischen oder elektronischen Problematik liegen. Neben dem sterischen Anspruch, durch die sperrigen PMB-Schutzgruppen kann eine Komplexierung des Magnesiums, beziehungsweise der GRIGNARD-Spezies, durch die Doppelbindung oder die zahlreichen Sauerstoffatome von **172** auftreten.^[203]

5.3.5 Synthese weiterer Building-Block-Varianten

Da erste Versuche einer Kupplung der beiden Building-Blocks **157** und **172** nicht zielführend waren, wurden weitere Varianten der Building-Blocks zugänglich gemacht, um über alternative Kupplungsvarianten verfügen zu können.

Zunächst sollte aus dem C-4-Building-Block eine GRIGNARD-Verbindung generiert werden und diese kupferkatalysiert mit Building-Block **172** zur Kupplung gebracht werden. Die Darstellung des benötigten Bromids **176a** sollte ausgehend von der bereits vorhandenen Vorstufe **156** geschehen.

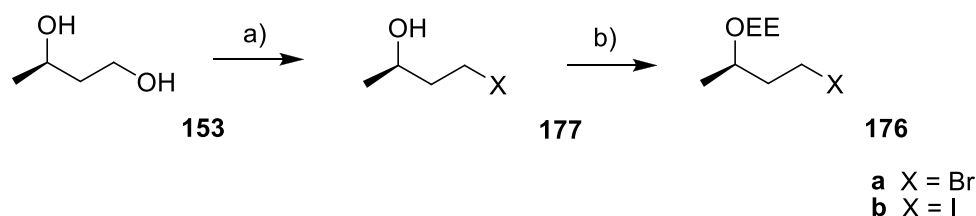


Schema 40: Versuche der Bromierung von Alkohol **156**

Reagentien und Bedingungen: (a) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; (b) Br_2 , PPh_3 , Pyridin, CH_2Cl_2 ; (c) NBS, PPh_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Da die Bromierung des Ethoxyethyl-geschützten Alkohols **156** mit Tetrabromkohlenstoff, Brom beziehungsweise NBS und Triphenylphosphin nach Standardverfahren in THF beziehungsweise CH_2Cl_2 /Pyridin-Gemischen nicht realisiert werden konnte,^{[204],[205],[206],[207]} wurde das gewünschte Bromid **176a** ausgehend von (*R*)-Butan-1,3-diol (**153**) aufgebaut.

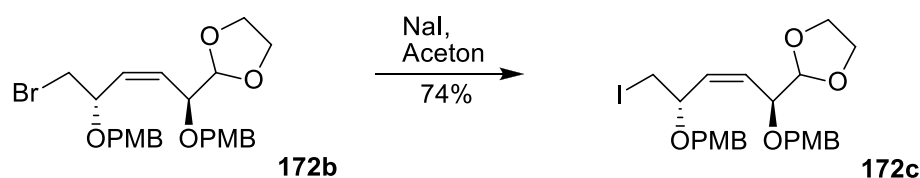
Auf diese Weise war es möglich sowohl das Bromid **176a** als auch das Iodid **176b** zugänglich zu machen. Dazu wird selektiv die primäre Hydroxygruppe von (*R*)-Butan-1,3-diol (**153**) halogeniert. Dies wird mit Brom beziehungsweise Iod und Triphenylphosphin in einem CH_2Cl_2 /Pyridin-Gemisch vollzogen. Die erzielten Ausbeuten beliefen sich dabei auf 74% für die Bromierung und 48% für die Iodierung.^[208] Die anschließende Schützung der verbliebenen Hydroxygruppe der Halogenide mit Ethylvinylether unter Katalyse von TFA liefert die gewünschten Bausteine **176a** und **176b** in einer Ausbeute von jeweils ca. 75%.



Schema 41 Synthese von Halogenid **176**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Br_2 , PPh_3 , CH_2Cl_2 /Pyridin, $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 74% / I_2 , PPh_3 , CH_2Cl_2 /Pyridin, $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 48%; (b) Ethylvinylether, TFA, RT, 48 h, 75%/76%.

Per FINKELSTEIN-Reaktion wurde zudem das entsprechende Iodid **172c** aus Building-Block **172b** hergestellt. Dies geschah mit NaI in siedendem Aceton über einen Reaktionszeitraum von 24 Stunden.^{[209],[210]}



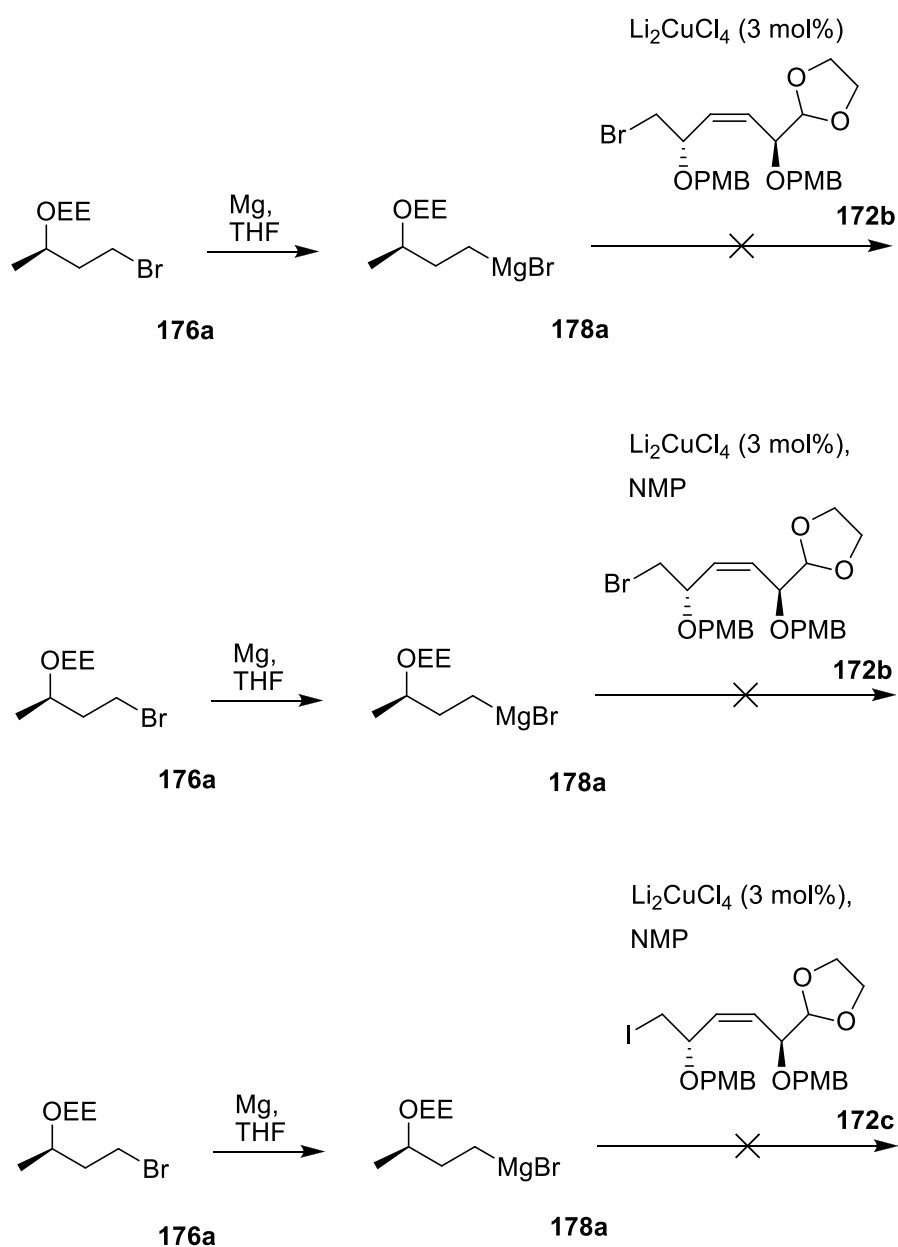
Schema 42: Iodierung von Bromid **172b**

Das gewünschte Iodid **172c** konnte dabei in einer Ausbeute von 74% gewonnen werden. Iodid stellt ein noch besseres Nucleofug als Bromid und Chlorid in den bisher synthetisierten Varianten dar.

5.3.6 Versuche zur Kupplung der Building-Block Varianten

5.3.6.1 Kupplungsreaktionen über Magnesiumorganyle

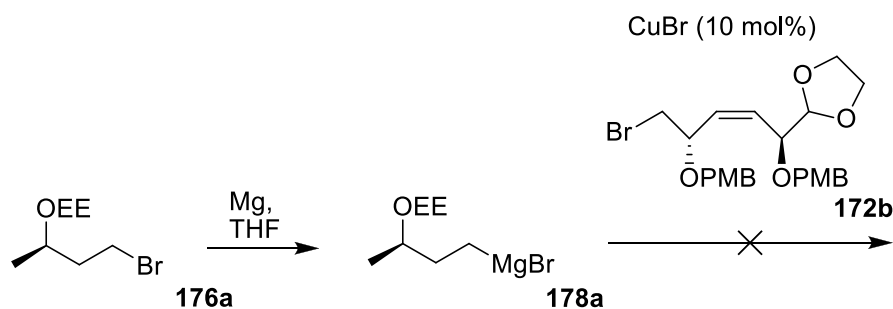
Ausgehend von dem Bromid **176a** war die Generierung der entsprechenden GRIGNARD-



Schema 43: Kupplungsversuche der Building-Blocks über Magnesiumorganyle

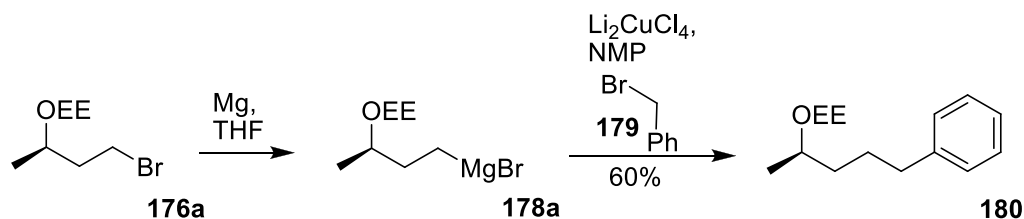
Spezies **178a** durch Reaktion mit elementarem Magnesium in absolutem THF möglich. Die anschließende Kupplung mit Building-Block **172** sollte unter Katalyse von Li_2CuCl_4 erfolgen.^{[211],[198],[199]} Eine erfolgreiche Reaktionsführung war dabei weder bei Raumtemperatur, noch bei einer Kühlung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$, zu realisieren. Der erneute Zusatz des Additivs NMP, das den Umsatz und die Chemoselektivität von Kupfer-katalysierten Kupplungsreaktionen erhöhen soll,^[200] war ebenfalls nicht zielführend. Auch durch den Einsatz des Iodids **172c**, anstelle des Bromids **172b**, konnte kein Kupplungsprodukt erhalten werden.

Die Verwendung von 10 mol% CuBr anstelle von Li_2CuCl_4 wurde auch getestet, führte aber ebensowenig zu einer erfolgreichen Kupplung der beiden Bausteine.^[211]



Schema 44: Kupplungsversuche über Magnesiumorganyle mit CuBr

Dass eine Kupfer-katalysierte Kupplung des Bromids **176a** über ein Magnesiumorganyl möglich ist, zeigt folgendes Testsystem. Bei der Kupplung mit Benzylbromid (**179**) konnte auf Anhieb eine bemerkenswerte Ausbeute von 60% erzielt werden.



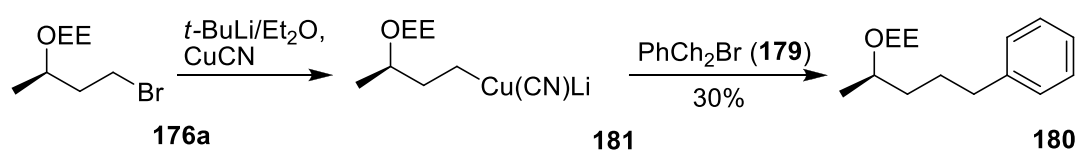
Schema 45: Kupfer-katalysierte Kupplung von Magnesiumorganyl **178a** mit Benzylbromid **179**

An dem beschriebenen Testsystem sollte auch die Machbarkeit einer Kupplung der beiden Building-Blocks über Lithiumorganyle evaluiert werden.

5.3.6.2 Kupplungsreaktionen über Lithiumorganyle

5.3.6.2.1 Testsystem

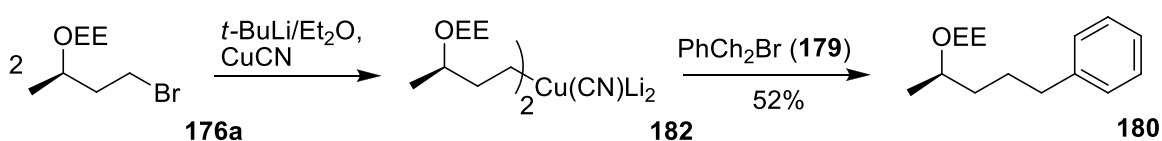
Bei der Bildung, des für die Kupplung notwendigen Kupferreagenzes kann alternativ von Organolithium-Verbindungen ausgegangen werden. Hier bestehen die Möglichkeiten, je nach Stöchiometrie Lower-Order-Cyanocuprate oder Higher-Order-Cyanocuprate als Kupplungsreagenz heranzuziehen. Unter Zuhilfenahme eines Testsystems wurde überprüft, welche Art von Kupferreagenz besser geeignet ist.^[212]



Schema 46: Testkupplung über Lower-Order-Cyanocuprat

Lower-Order-Cyanocuprate bieten den Vorteil, dass nur ein Äquivalent Lithiumorganyl zur Darstellung des Cuprates benötigt wird. Sie sind jedoch im Vergleich zu Higher-Order-Cyanocupraten stabiler und damit unreaktiver.^[211] Cuprat **181** konnte durch Lithiierung von Bromid **176a** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in Diethylether mit $t\text{-BuLi}$ und anschließender Zugabe von einem Äquivalent CuCN dargestellt werden.^{[213],[214]} Nach Zugabe von Benzylbromid (**179**) bei einer Temperatur von $-30\text{ }^\circ\text{C}$ konnte das gewünschte Kupplungsprodukt **180** mit einer Ausbeute von 30% gewonnen werden.

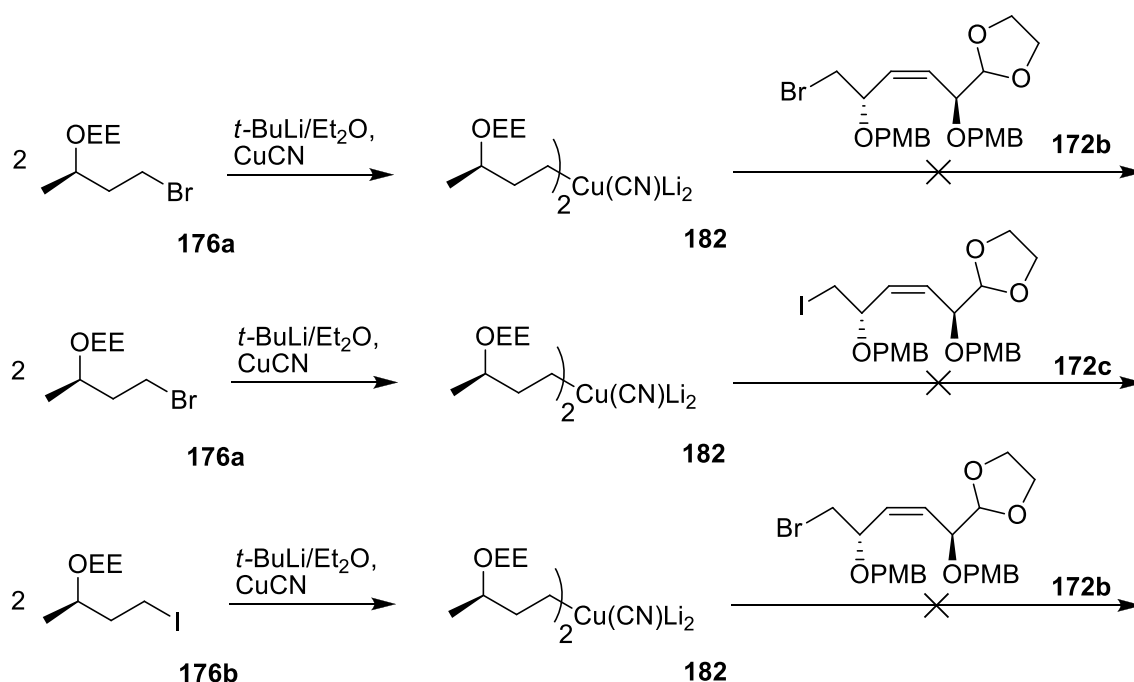
Zur Darstellung von Higher-Order-Cyanocupraten ist der Einsatz von zwei Äquivalenten Lithiumorganyl notwendig. Es besteht jedoch der Vorteil, dass Higher-Order-Cyanocuprate eine höhere Reaktivität besitzen. Dies konnte auch an dem gewählten Testsystem nachvollzogen werden. Eine Kupplung des Bromids **176a** mit Benzylbromid (**179**) war unter denselben Bedingungen, über das Higher-Order-Cyanocuprat **182**, mit einer Ausbeute von 52% möglich.^{[215],[216]}



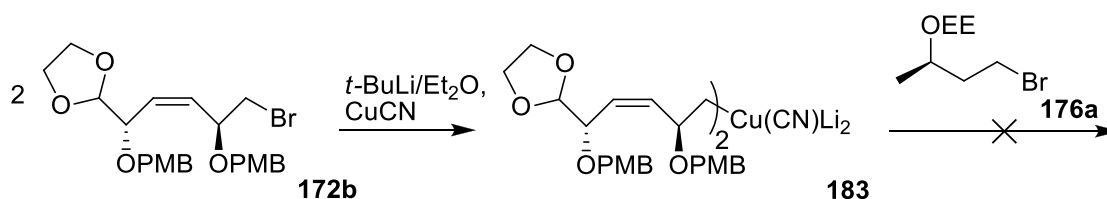
Schema 47: Testkupplung über Higher-Order-Cyanocuprat

5.3.6.2.2 Übertragung auf die Synthese von (+)-Chloriolid

Nachdem eine erfolgreiche Methodik für das gewählte Testsystem entwickelt werden konnte, sollte diese auf das Halogenid **172** übertragen werden. Dazu wurde erneut das Higher-Order-Cyanocuprat **182** durch Lithiierung von Bromid **176a** mit *t*-BuLi und anschließender Zugabe von CuCN gebildet. Es konnte jedoch nach Zugabe des Bromids **172b** kein Kupplungsprodukt isoliert werden, daran änderte auch die Variation der Temperatur nichts.

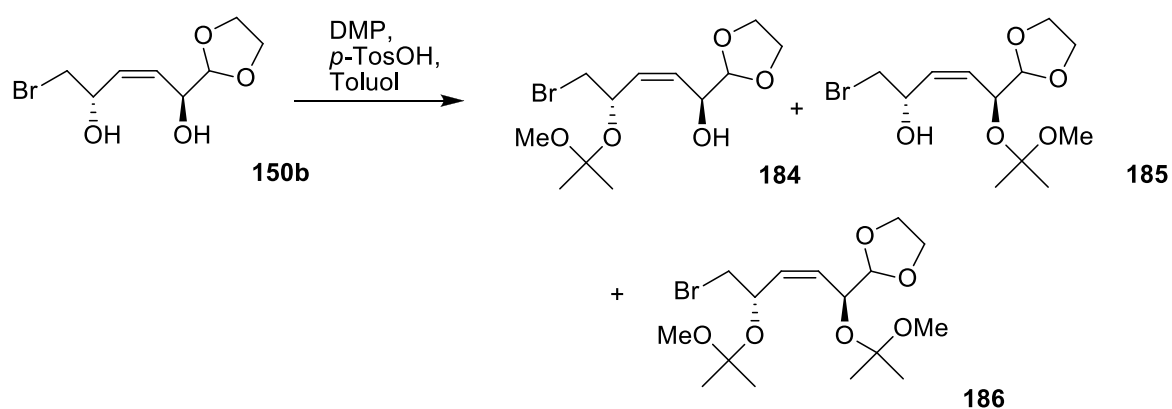
Schema 48 Kupplungsversuche über Cyanocuprat **182**

Auch die Zugabe des entsprechenden Iodids **172c** zu Cyanocuprat **182** oder die Darstellung des Cuprats **182** aus Iodid **176b** liefert kein Kupplungsprodukt. Als letzte Variante dieser Art wurde versucht, das Cyanocuprat aus dem PMB-geschützten-Bromid **172b** zu generieren. Im Anschluss sollte durch Zugabe von **176a** eine Kupplung erzielt werden, was aber ebenfalls nicht zielführend war.

Schema 49: Kupplungsversuch über Cyanocuprat **183**

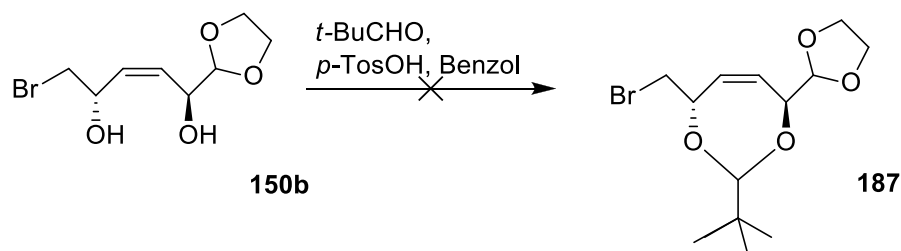
5.3.7 Veränderungen am Schutzgruppensystem von Baustein 172

Dass sämtliche Versuche, das erfolgreiche Kupplungsverfahren von Testsystem **180** auf Baustein **172** zu übertragen scheiterten, lässt darauf schließen, dass die Beschaffenheit des Bausteins einer Kupplung abträglich ist. Besonders die Sterik des Moleküls, mit den beiden räumlich anspruchsvollen PMB-Schutzgruppen, könnte dafür verantwortlich sein. Folglich sollten die beiden verwendeten sperrigen PMB-Gruppen durch eine räumlich weniger anspruchsvolle Schutzgruppe ersetzt werden. Die beiden 1,4-ständigen Alkohole von **150b**



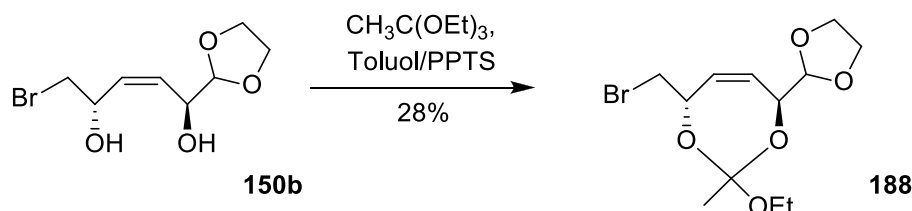
Schema 50: Schützungsversuche von Diol **150b**

sollten dazu als Acetonid geschützt werden. Nach einem Standardprotokoll, unter Verwendung von Dimethoxypropan in siedendem Toluol unter Katalyse von *p*-TosOH, konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt erhalten werden.^{[217],[218]} Es wurden lediglich die monogeschützten Derivate **184** und **185** sowie **186** erhalten. Eine Schützung des Diols **150b** unter Verwendung von Pivalaldehyd in Benzol durch Säurekatalyse führt ebenfalls nicht zum gewünschten Resultat.



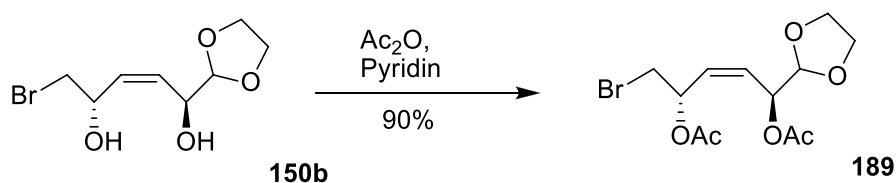
Schema 51: Versuch der Schützung von **150b**

Diol **150b** konnte jedoch, unter Verwendung von Triethylorthoacetat in Toluol unter PPTS Katalyse, in den entsprechenden Orthoester **188** überführt werden.^[219] Da dies aber nur mit einer maximalen Ausbeute von 28% gelang, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.



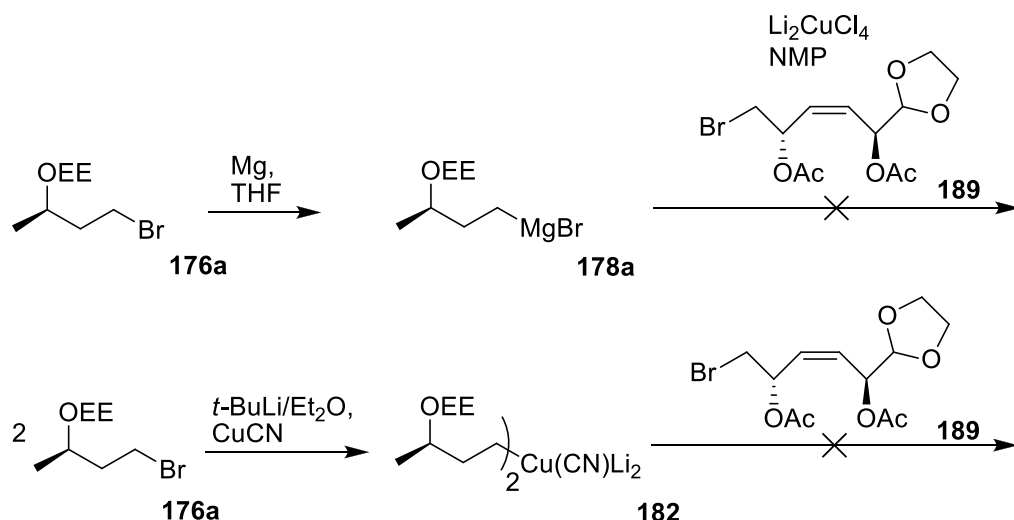
Schema 52: Schützung von Diol **150b** als Orthoester **188**

Sehr gut hingegen gelang das Schützen der beiden Hydroxygruppen von **150b** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin.^{[220],[221]} Das gewünschte Produkt **189** konnte in einer Ausbeute von 90% isoliert werden.



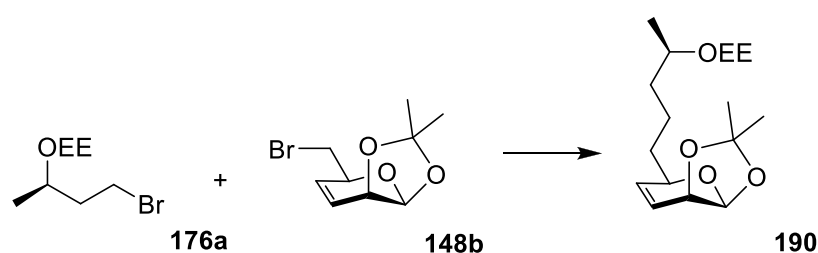
Schema 53: Acetat-Schützung von **150b**

Der modifizierte Baustein **189** bietet den Vorteil, dass die beiden Acetat-Schutzgruppen wesentlich kompakter als die zuvor verwendeten PMB-Schutzgruppen sind. So wurden Kupplungsversuche mit dem GRIGNARD-Reagenz **178a** und **189** unter Katalyse von Li_2CuCl_4 unternommen. Ein Kupplungsprodukt konnte jedoch weder mit noch ohne NMP-Zugabe isoliert werden.^{[197],[198],[199]} Eine Kupplung des Bausteins **189** mit dem Cyanocuprat **182** gelang ebenso wenig.

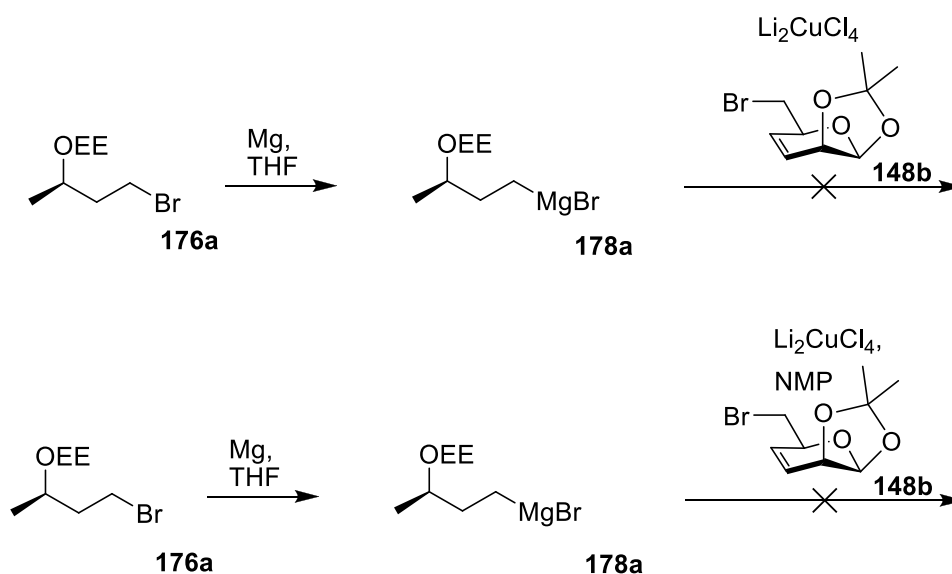
Schema 54: Kupplungsversuche mit Baustein **189**

5.3.8 Abänderung der Syntheseroute

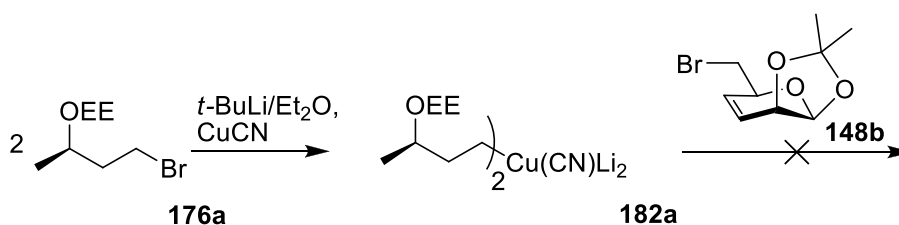
Durch eine Abänderung der Syntheseroute, wobei bereits **148b** für die Kupplung mit dem zweiten Baustein **176a** herangezogen werden soll, ergeben sich neue Möglichkeiten. **148b** beinhaltet bereits alle Stereozentren des Zuckerbausteins und besitzt zudem keine weiteren sperrigen Schutzgruppen. Durch die Abkürzung der Syntheseroute sind die verwendeten Schutzgruppen bei **190** jedoch nicht mehr orthogonal, sodass bei einer späteren sauren Entschützung eine selektive Methode ausgearbeitet werden muss.

Schema 55: Geplante Kupplung von **176a** und **148b**

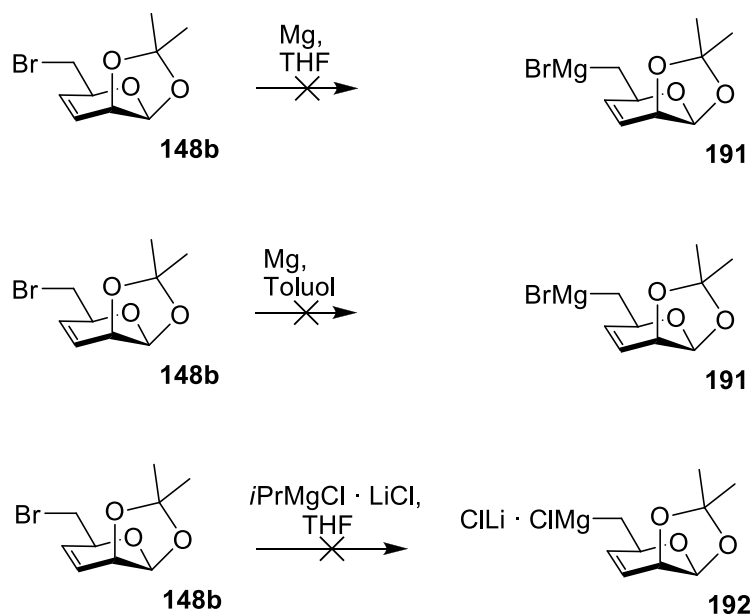
Aus Bromid **176a** kann wie bisher mit Magnesium in THF die GRIGNARD-Verbindung **178a** generiert werden. Diese sollte unter Katalyse von Li_2CuCl_4 und Zusatz von Bromid **148b** das gewünschte Kupplungsprodukt liefern. Eine erfolgreiche Reaktion war aber weder auf diese Weise, noch unter Zusatz des Additivs NMP oder durch Variation der Reaktionsbedingungen zu erreichen.^{[200],[211]}

Schema 56: Kupplungsversuche von **176a** mit **148b**

Ein Kupplungsversuch wurde ebenfalls über das von **176a** abgeleitete Cyanocuprat **182a** unternommen. Nach Zugabe von Bromid **148b**, unter Einhaltung der Standardbedingungen, war es aber ebenfalls nicht möglich, ein Kupplungsprodukt zu isolieren.^[211]

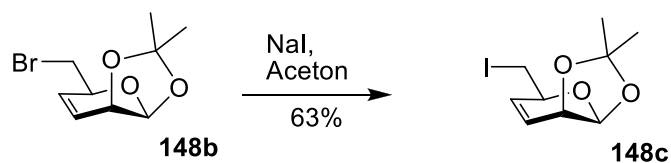
Schema 57: Kupplungsversuch von **176a** und **148b**

Die durchgeführten Versuche führten zu der Annahme, dass das Ausbleiben einer Kupplungsreaktion auf die nicht vorhandene Reaktivität des Bausteins **148b** zurückzuführen ist. Folglich wurden Versuche unternommen, aus Baustein **148b** eine reaktivere Spezies zu generieren. So sollte das Bromid **148b** in die GRIGNARD-Verbindung **191** überführt werden. Es fand jedoch keine Reaktion von **148b** mit elementarem Magnesium in THF bzw. Toluol, auch unter Wärmezufuhr, statt. Eine Umgrignardierung zu **192** unter Verwendung einer *i*PrMgCl · LiCl-Komplexlösung war nicht möglich (siehe Schema 58).^{[222],[223],[224],[225]}



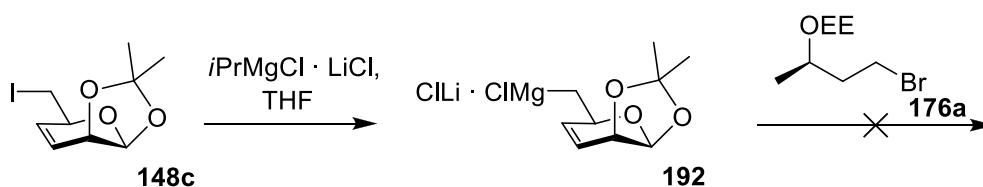
Schema 58: Versuche **148b** in eine GRIGNARD-Spezies zu überführen

Es war jedoch möglich, das unreaktive Bromid **148b** per FINKELSTEIN-Reaktion in das Iodid **148c** zu überführen.^{[226],[227]} Dies gelang mit NaI in siedendem Toluol über eine Reaktionszeit von 24 Stunden. Die dabei erzielte Ausbeute belief sich auf 63%.



Schema 59: Iodierung von **148b**

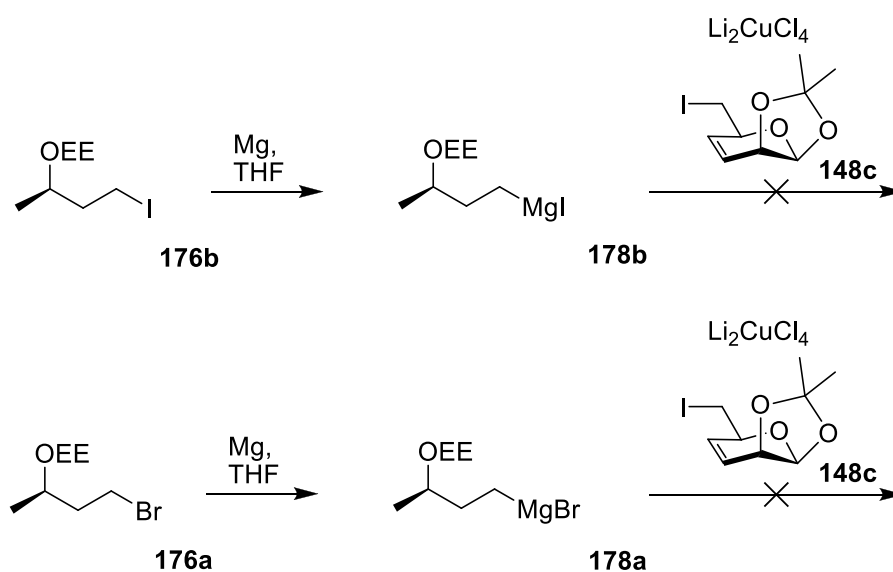
Das erhaltene Iodid **148c** lässt sich grignardieren. Dies lässt sich mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ -Komplexlösung in THF bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ über einen Reaktionszeitraum von 28 Stunden bewerkstel-



Schema 60: Grignardierung von **148c** und Versuch der Kupplung mit Bromid **176a**

ligen.^{[222],[223]} Ein Kupplungsversuch der GRIGNARD-Spezies **192** mit dem Bromid **176a** führte jedoch auch nicht zur gewünschten Kupplung.

Auch weitere Versuche, den neu gewonnenen Zuckerbaustein **148c** unter Li_2CuCl_4 -Katalyse mit den GRIGNARD-Spezies **178a**, beziehungsweise **178b** zu koppeln, blieben erfolglos. Es konnte jeweils der Zuckerbaustein **148c** reisoliert werden und es fielen geringe Mengen an WURTZ-Kupplungs-Produkt an. Auch die Variation der Temperatur (RT, 0 °C, -78 °C) war hier nicht zielführend.



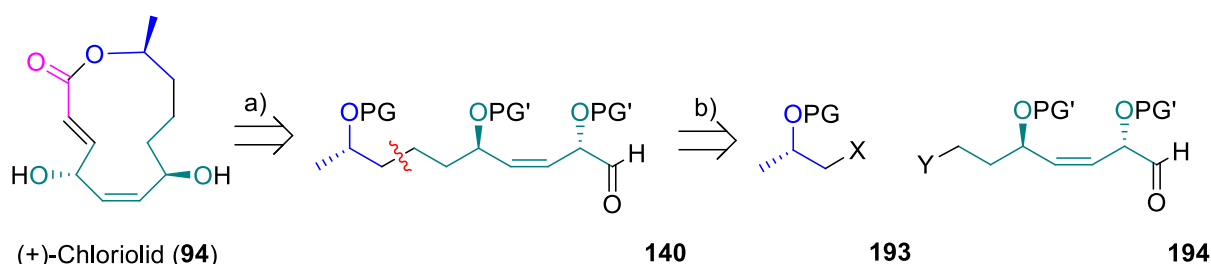
Schema 61: Versuche zur Kupplung der GRIGNARD-Verbindung **178** mit Iodid **148c**

Alle unternommenen Versuche, einen C-6-Zuckerbaustein mit einem C-4-Spacer zu koppeln, waren nicht zielführend. Die verwendeten Cuprate wurden zum einen aus den jeweiligen GRIGNARD-Verbindungen generiert und sollten unter Li_2CuCl_4 -Katalyse zur Kupplung gebracht werden. Diese Methode war aber ebenso wenig erfolgreich, wie Kupplungsversuche mit High- bzw. Low-Order-Cyanocupraten. Dies wurde auf eine eventuelle Komplexierung der aktiven Agentien durch die sauerstoffreichen Building-Blocks bzw. auf die Tatsache, dass β -heterosubstituierte Organometallverbindungen stark zu Eliminierung tendieren, zurückgeführt.^[228] Deshalb sollte im Folgenden eine andere Strategie verfolgt werden.

5.4 Darstellung von (+)-Chloriolid aus einem C-7- und einem C-3-Baustein

5.4.1 Alternativer retrosynthetischer Ansatz

Da eine erfolgreiche Kupplung eines C-6- und eines C-4-Bausteins nicht zu realisieren war, wurde der retrosynthetische Schnitt alternativ so angesetzt, dass ein C-7- und ein C-3-Baustein resultierten.



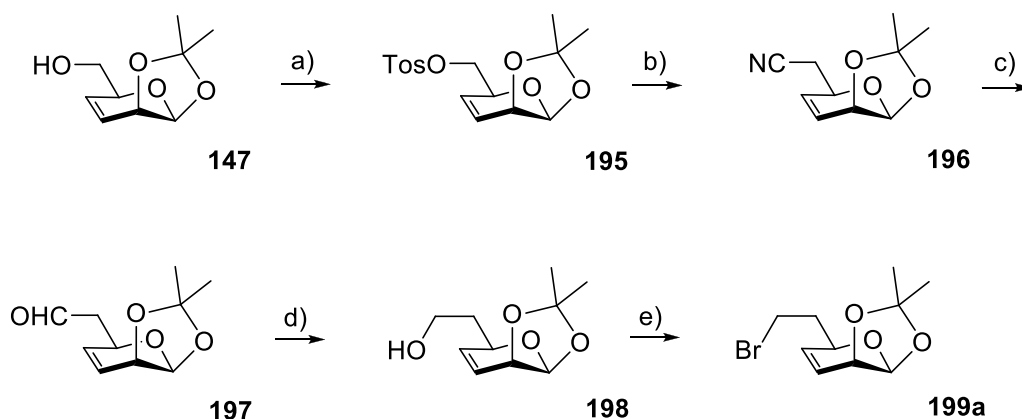
Schema 62: Alternative Retrosynthese für (+)-Chloriolid (94)

(a) Ph_3PCCO vermittelte Makrocyclisierung, (b) Kupplung der beiden Bausteine

Dabei soll die geplante Syntheseroute weitgehend beibehalten werden. Der Ringschluss soll weiterhin unter Verwendung des Phosphorylids Ph_3PCCO bewerkstelligt werden. Zum Aufbau des Hydroxyaldehyds **140** soll der C-6-Baustein um eine Kohlenstoffeinheit verlängert werden. Für den C-3-Baustein muss hingegen ein neuer Zugang erdacht werden.

5.4.2 Geplante Syntheseroute

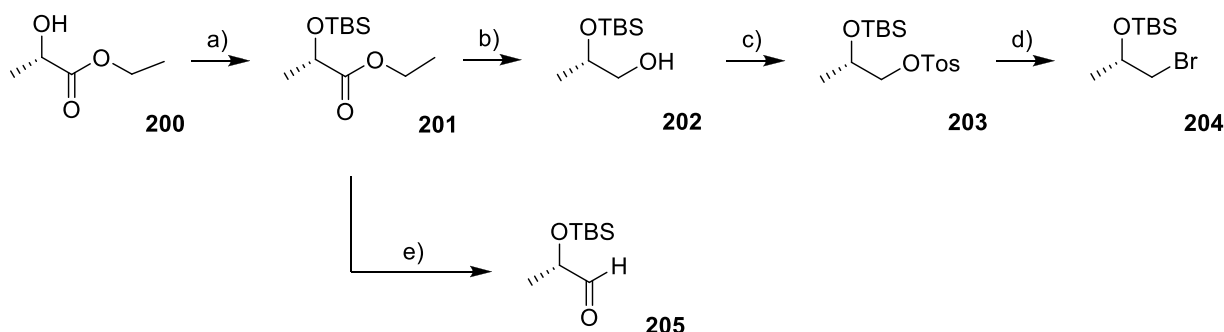
Der C-7-Baustein **199a** soll, durch Verlängerung um eine Methyleneinheit, aus dem C-6-Baustein **147** aufgebaut werden, ausgehend von der bereits beschriebenen Synthese von Alkohol **147**. Dieser soll zunächst zu **195** tosyliert und im Anschluss in das entsprechende Nitril **196** überführt werden. Nitril **196** soll bis zum Alkohol **198** reduziert werden und im Anschluss durch Bromierung Baustein **199a** erhalten werden.



Schema 63: Geplante Darstellung von Building-Block **199a**

Reagenzien: (a) *p*-TosCl, CH₂Cl₂/Pyridin; (b) NaCN, DMF; (c) Dibal-H, CH₂Cl₂; (d) NaBH₄, EtOH; (e) CBr₄, PPh₃, THF.

Für die Darstellung des zweiten Building-Blocks muss eine komplett neue Route ausgearbeitet werden. Der C-3-Baustein soll ausgehend von (L)-Ethyl lactat (**200**) synthetisiert werden.



Schema 64: Geplante Darstellung von Building-Block **204** bzw. **205**

Reagenzien: (a) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂; (b) Dibal-H, CH₂Cl₂; (c) *p*-TosCl, Pyridin/CH₂Cl₂, (d) LiBr, THF, (e) Dibal-H, CH₂Cl₂.

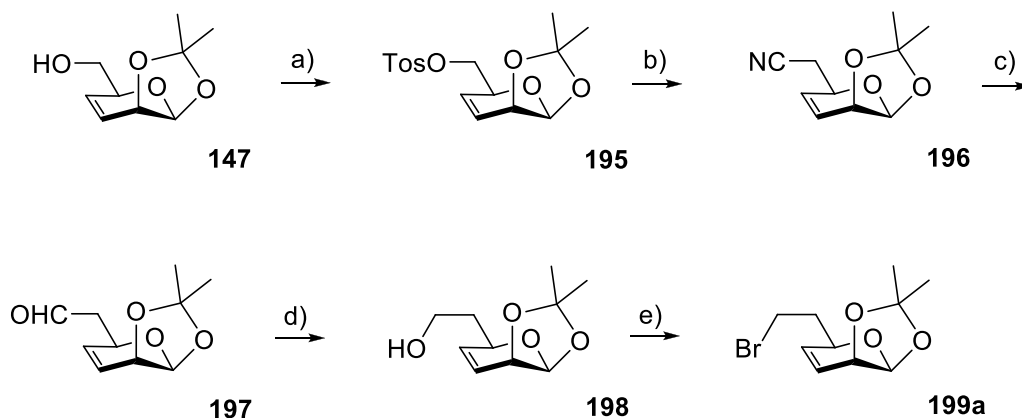
Da hier bereits die korrekte Stereochemie vorliegt, kann auf eine spätere Inversion des Stereozentrums, wie in der ursprünglichen Route angedacht, verzichtet werden. Zur Darstellung der Building-Blocks soll zunächst die Hydroxygruppe von **200** als TBS-Ether geschützt werden. Reduktion mit zwei Äquivalenten Dibal-H sollte den Alkohol **202** liefern. Dieser soll tosyliert und schließlich per FINKELSTEIN-Reaktion in das entsprechende Bromid **204** überführt werden. Alternativ soll dieser Baustein mit einer Aldehydfunktionalität

dargestellt werden. Dieser soll ausgehend von **201**, durch Reduktion mit einem Äquivalent Dibal-H, zugänglich gemacht werden.

5.4.3 Synthese des C-7-Bausteins

Die Darstellung des Acetonid-geschützten Alkohols **147** ist bereits aus früheren Routen bekannt und in größeren Mengen möglich. Für das weitere Vorgehen wird Alkohol **147** in das Tosylat **195** überführt. Die Reaktion wurde mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in einer Mischung aus CH₂Cl₂ und Pyridin durchgeführt und gelang mit einer Ausbeute von 90%.^{[229],[230]} Bei der chromatographischen Aufreinigung sollte auf (mit Wasser) deaktivierte Kieselgel zurückgegriffen werden und das erhaltene Produkt zeitnah weiter umgesetzt werden. Zudem ist das Tosylat **195** stets kühl zu lagern, da es nur über begrenzte Stabilität verfügt.

Das Tosylat **195** wird im Anschluss per Substitutionsreaktion in das Nitril **196** überführt. Dabei ist darauf zu achten, dass das eingesetzte Natriumcyanid trocken und fein zermalen vorliegen muss. Die Reaktion wurde in trockenem DMF mit einer Ausbeute von 87% bewerkstelligt.^[231] Eine Reaktionsführung mit Kaliumcyanid statt Natriumcyanid sowie das Zusetzen von 18-Krone-6 lieferte schlechtere Ergebnisse.^{[232],[233]}



Schema 65: Synthese von Building-Block **199a**

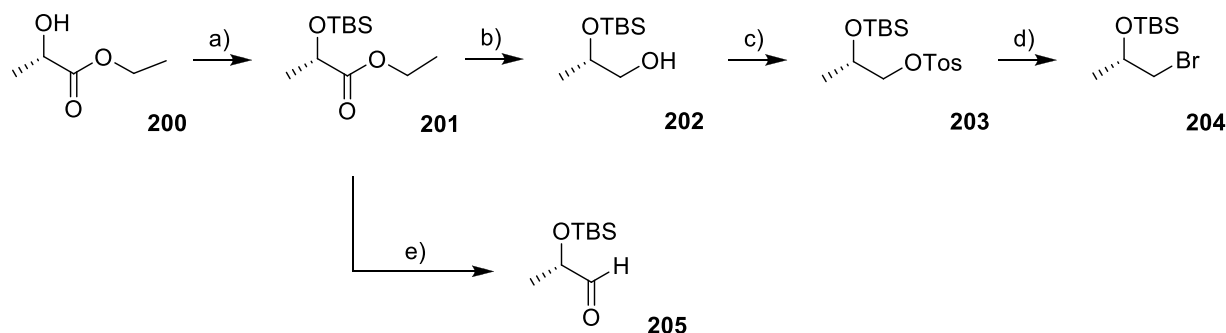
Reagenzien und Bedingungen: (a) *p*-TosCl, CH₂Cl₂/Pyridin, RT, 24 h, 90%; (b) NaCN, DMF, 60 °C, 22 h, 87%; (c) Dibal-H, CH₂Cl₂, -65 °C → -40 °C, 1,5 h, 86%; (d) NaBH₄, EtOH, 0 °C, 1 h, 98%; (e) CBr₄, PPh₃, THF, 0 °C → RT, 24 h, 83%.

Nitril **196** wird anschließend durch Reduktion in den Aldehyd **197** überführt. Die Reduktion wurde mit Dibal-H in CH_2Cl_2 bei einer Temperatur von $-65\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-40\text{ }^\circ\text{C}$ bewerkstelligt.^{[234],[235],[236]} Bei einer Reaktionszeit von 1,5 h wurde das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 86% isoliert.

Der erhaltene Aldehyd **197** wird mit NaBH_4 in Ethanol zu dem entsprechenden Alkohol **198** reduziert.^{[237],[238]} Die Reaktion wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ nahezu quantitativ bewerkstelligt. Der Alkohol **198** konnte im Folgenden über eine klassische APPEL-Reaktion halogeniert werden. Dazu wurde Alkohol **198** mit CBr_4 und PPh_3 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ in THF umgesetzt. Das resultierende Bromid **199a** konnte mit einer Ausbeute von 83% isoliert werden.^{[172],[173],[174]}

5.4.4 Synthese des C-3-Bausteins

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen (L)-Ethyl lactat (**200**) wurde Baustein **204** dargestellt. Dazu wurde zunächst die freie Hydroxygruppe von **200** als TBS-Ether geschützt.^[239] Bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurden hierbei TBSCl und Imidazol in CH_2Cl_2 mit Alkohol **200** zur



Schema 66: Synthese der C-3-Building-Blocks

Reagenzien und Bedingungen: (a) TBSCl, Imidazol, RT, 6 h, 99%; (b) Dibal-H, CH_2Cl_2 , RT, 3,5 h, 78%; (c) *p*-TosCl, Pyridin, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 22 h, 82%; (d) LiBr, THF, $66\text{ }^\circ\text{C}$, 48 h, 63%; (e) Dibal-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min, 87%.

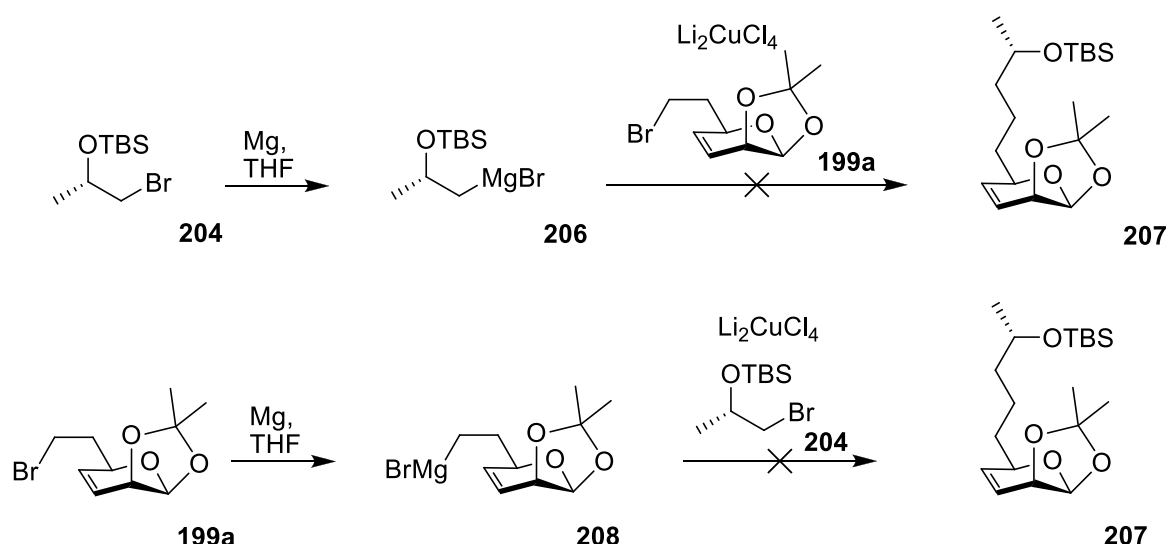
Reaktion gebracht. Die dabei erzielte Ausbeute belief sich auf 99% an gewünschtem TBS-Ether **201**. Es wurde hier nicht mehr mit einer Ethoxyethyl-Schutzgruppe gearbeitet, damit bei späteren Kupplungen eine Komplexbildung des aktiven GRIGNARD-Reagenz durch zusätzliche Heteroatome ausgeschlossen werden kann. Ester **201** wurde zu Alkohol **202** reduziert. Als

Reduktionsmittel fand Dibal-H in CH_2Cl_2 Anwendung und lieferte eine Ausbeute von 78%. Der erhaltene primäre Alkohol **202** wurde unter Verwendung von *p*-TosCl und Pyridin in CH_2Cl_2 in das entsprechende Tosylat **203** überführt. Schließlich wird durch FINKELSTEIN-Reaktion mit LiBr in THF der gewünschte Baustein **204** in einer Ausbeute von 63% erhalten.

Alternativ kann der C-3-Baustein auch als Aldehyd **205** erhalten werden. Dazu wird ausgehend von Ester **201** nur bis zur Aldehyd-Stufe reduziert.^[239] Dies wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter Verwendung von Dibal-H in Ether praktiziert. Um eine Überreduktion zu vermeiden, wurde die Reaktion nach 45 min durch Zugabe von MeOH bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zum Erliegen gebracht. Auf diese Art und Weise konnte selektiv der gewünschte Aldehyd **205** mit einer Ausbeute von 87% erhalten werden.^[240]

5.4.5 Kupplung des C-7- und des C-3-Bausteins

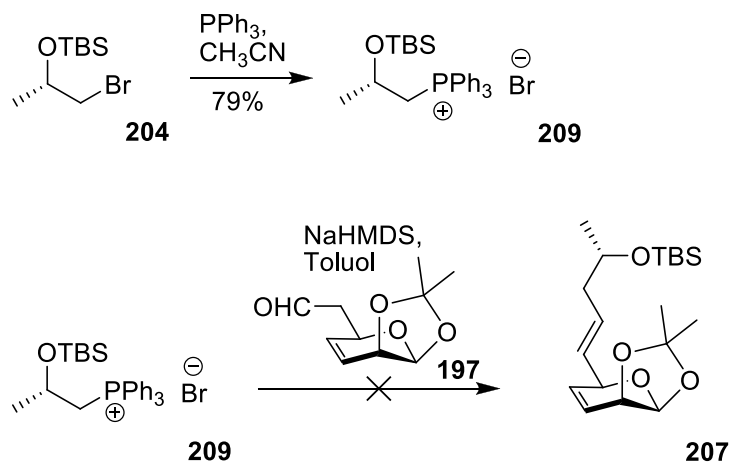
Zur Kupplung des C-7- und des C-3-Bausteins wurde zunächst wieder auf Kupfer-katalysierte Kupplungsverfahren zurückgegriffen.^{[197],[198],[199],[211]} Die Überführung jeweils eines Bausteins in eine GRIGNARD-Verbindung und die anschließende Zugabe des jeweils anderen Bausteins unter Li_2CuCl_4 -Katalyse führte jedoch nicht zu dem gewünschten Kupplungsprodukt **207**.



Schema 67: Kupfer-katalysierte Kupplungsversuche zwischen dem C-7- und dem C-3-Baustein

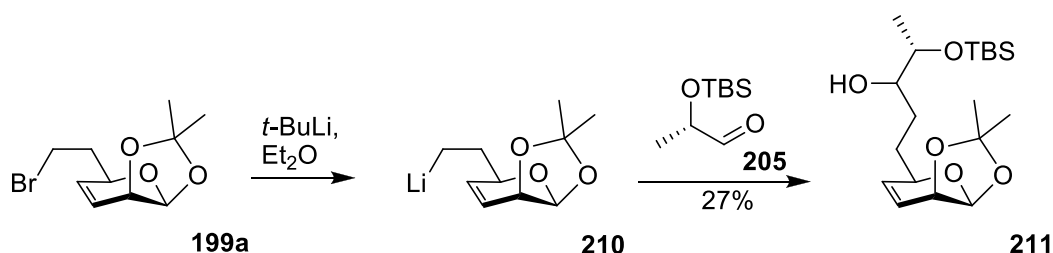
Als Alternative sollte eine Kupplung per WITTIG-Reaktion vollzogen werden. Die dabei entstehende zusätzliche Doppelbindung müsste, im weiteren Verlauf der Synthese, jedoch

selektiv wieder entfernt werden. Die Überführung des Bromids **204** in das entsprechende Phosphoniumsalz **209** konnte zwar realisiert werden, ein Kupplungsprodukt mit dem entsprechenden Aldehyd **197** konnte jedoch nicht isoliert werden.^{[241],[242],[243]}



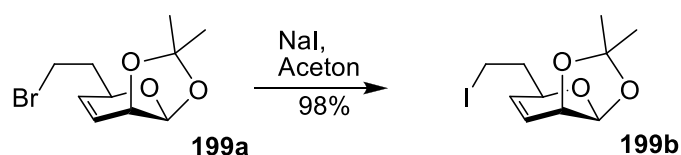
Schema 68: Kupplungsversuch des C-7- und des C-3-Bausteins per **WITTIG**-Reaktion

Eine Lithiierung des Bromids **199a** und die anschließende Zugabe des C-3-Bausteins **205** mit Aldehydfunktionalität führte schlussendlich zu dem gewünschten Kupplungsprodukt **211**.^{[244],[245]} Die Überführung des Halogenids **199a** in das entsprechende Lithiumorganyl **210** wurde mit *t*-BuLi in absolutem Ether bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorgenommen.^[213] Nach Zugabe des Aldehyds **205** wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Das gewünschte Kupplungsprodukt wurde so mit einer Ausbeute von 27% erhalten.



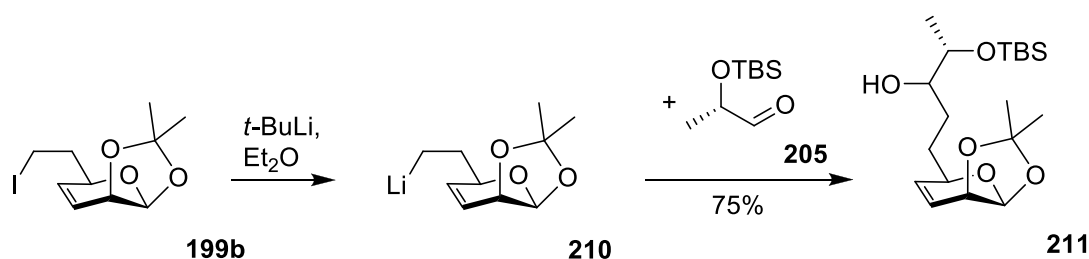
Schema 69: Kupplung des Bromids **199a** mit Aldehyd **205**

Eine Steigerung der Ausbeute konnte durch die vorhergehende Überführung des Bromids **199a** in das entsprechende Iodid **199b** erzielt werden. Dies wurde per **FINKELSTEIN**-Reaktion mit NaI in Aceton in nahezu quantitativer Ausbeute realisiert.^{[226],[227]}



Schema 70: Überführung des Bromids **199a** in das Iodid **199b** per FINKELSTEIN-Reaktion

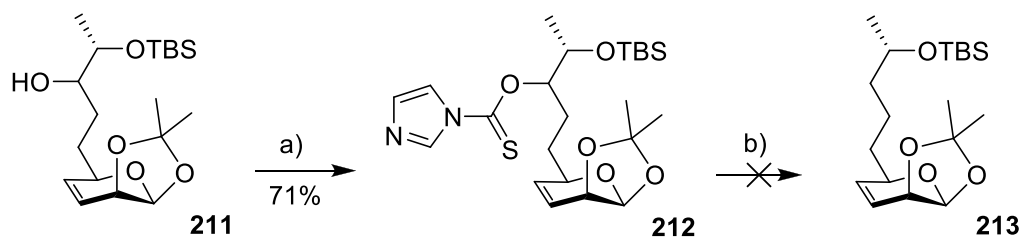
Die sich anschließende Kupplung des Iodids **199b** mit dem Aldehyd **205** läuft analog zu der Kupplung des entsprechenden Bromids **199a** und lieferte zunächst eine Ausbeute von 44%. Kupplungsversuche in einem Gemisch aus Pentan und Ether beziehungsweise in THF führten zu geringeren Ausbeuten. Es erwies sich als vorteilhaft, das *t*-BuLi gekühlt vorzulegen und dann Iodid **199b** langsam zuzugeben, bevor letztendlich Aldehyd **205** zugeführt wird. Durch weitere Optimierung der Reaktionszeit wurde schlussendlich eine Ausbeute von 75% erzielt.



Schema 71: Kupplung des Lithiumorganyls **210** mit Aldehyd **205**

5.4.6 Desoxygenierung von Acetonid **211**

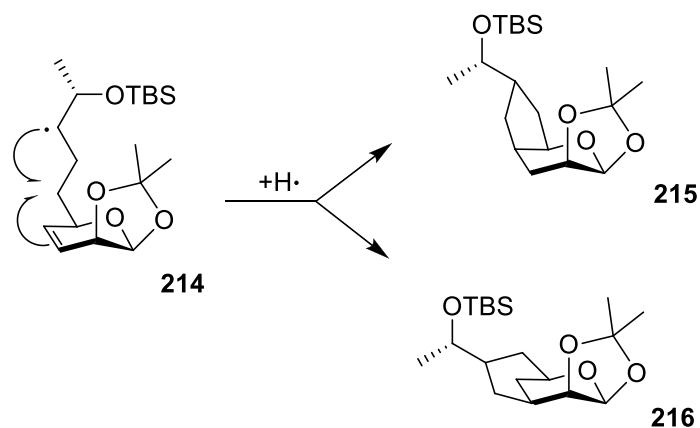
Bei der Kupplung der beiden Bausteine entsteht, durch das Einsetzen des C-3-Bausteins mit Aldehydfunktionalität, eine zusätzliche Hydroxygruppe im Kupplungsprodukt **211**. Diese ist überflüssig und muss entfernt werden. Dies sollte per BARTON-MCCOMBIE-Desoxygenierung bewerkstelligt werden.^{[246],[247]} Dazu wurde Alkohol **211** zunächst in das entsprechende Thiocarbamat **212** überführt. Mit DMAP und TCDI in 1,2-Dichlorethan konnte Thiocarbamat **212** in einer Ausbeute von 71% dargestellt werden.



Schema 72: Versuch der BARTON-McCOMBIE -Desoxygenierung von Alkohol **211**

Reagenzien und Bedingungen: (a) TDCI, DMAP, 1,2-Dichlorethan, RT, 2 d, 71%; (b) AIBN, Bu_3SnH , ΔT , Toluol.

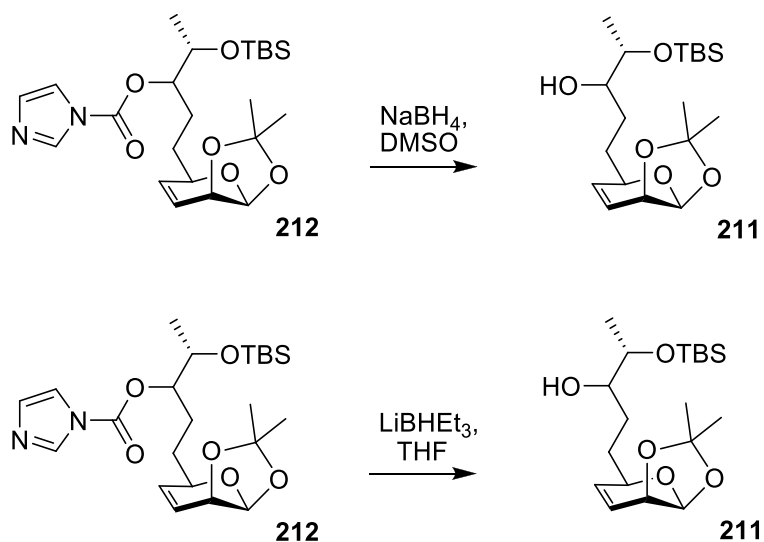
Anschließend sollte per Radikalreaktion mit Tributylzinnhydrid und AIBN in Toluol die desoxygenierte Verbindung **213** erhalten werden. Dies war aber nicht der Fall, stattdessen wurden zwei andere Verbindungen erhalten. Das Verschwinden der olefinischen Signale im NMR-Spektrum und die massenspektrometrische Analyse deuten auf die Bildung zweier Cyclisierungsprodukte hin. Vermutlich führt das bei der BARTON-McCOMBIE-Desoxygenierung intermediär gebildete Radikal **214**, durch Reaktion mit der Doppelbindung am Ring und spätere Absättigung, zu den beiden Verbindungen **215** und **216**.



Schema 73: Vermutlich erhaltene Ringsysteme **215** und **216**

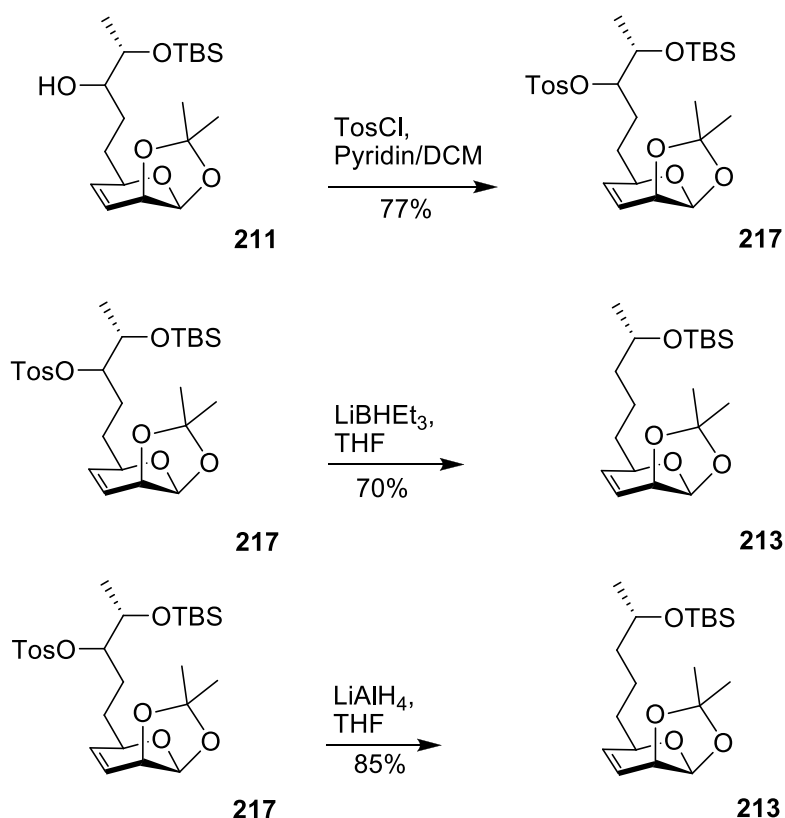
Der Versuch einer Desoxygenierung mit NaBH_4 in DMSO ,^[248] um die Bildung eines radikalischen Intermediats zu umgehen, war nicht zielführend. Anstelle der gewünschten Verbindung **213** wurde Alkohol **211** erhalten. Ebenso wenig erfolgreich war der Versuch einer Desoxygenierung von **212** mit LiBHET_3 in THF.

Da in diesem speziellen Fall eine BARTON-MCCOMBIE-Desoxygenierung nicht zielführend war, wurde ein anderer Ansatz gewählt. Dazu wurde Alkohol **211** in das entsprechende Tosylat **217** überführt und dieses dann per Hydridtransfer zur gewünschten Verbindung **213** reduziert.^{[249],[250],[251]} Tosylat **217** konnte durch Umsetzung des Alkohols **211** mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid unter Katalyse von DMAP in einer Lösung aus Pyridin und CH₂Cl₂ mit einer Ausbeute von 77% erhalten werden.



Schema 74: Alternative Desoxygenierungsmethoden

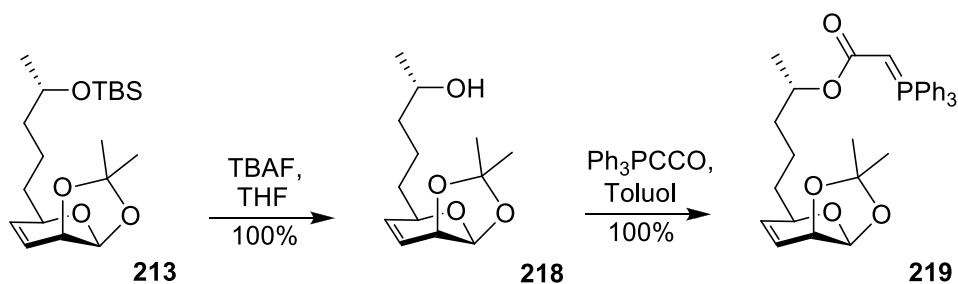
Die Reduktion des Tosylats **217** konnte mit LiBHET₃ in THF bewerkstelligt werden. Es wurden jedoch zunächst nur Ausbeuten um die 45% erreicht. Dies lässt sich auf eine als Nebenreaktion ablaufende Eliminierung zurückführen. Eine Steigerung der Ausbeute auf 70% ließ sich durch Verwendung eines Bombenrohrs erzielen. Die besten Resultate lieferte schlussendlich die Verwendung von LiAlH₄ anstelle von LiBHET₃. Dies lässt sich damit begründen, dass das kleinere Reduktionsreagenz besseren Zugang zum sperrigen Reaktionszentrum des Substrats hat. Eine sehr gute Ausbeute von 85% war die Folge.



Schema 75: Tosylierung von Alkohol **211** und Reduktion des Tosylats **217**

5.4.7 Entschützung und Ringschluss

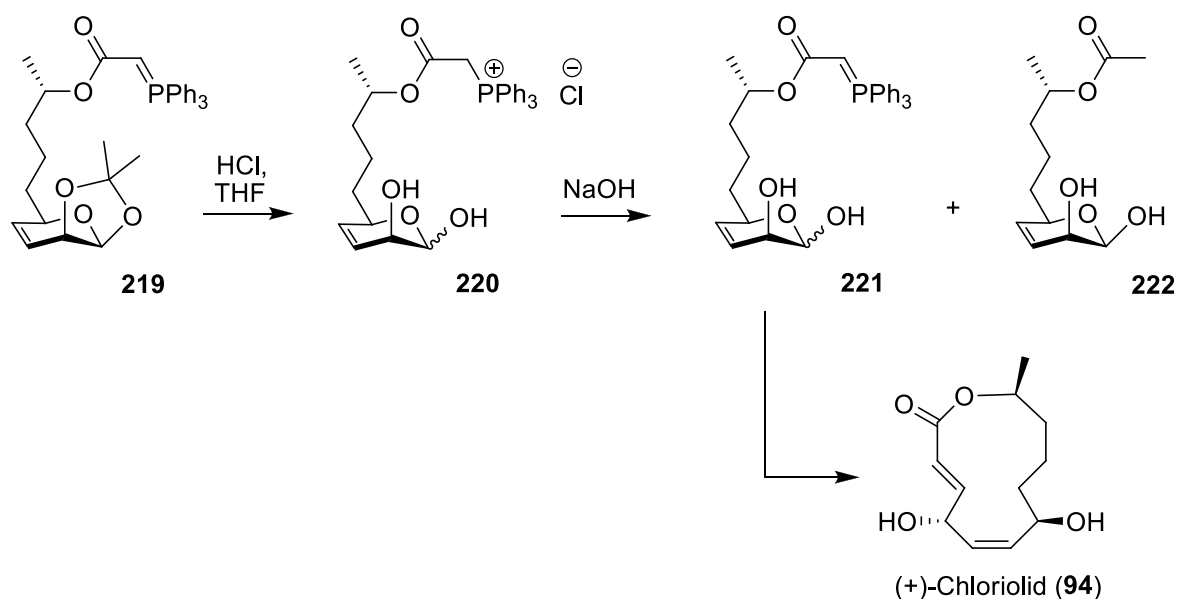
Um eine Addition von Ketenylidentriphenylphosphan (Ph_3PCCO) an die Verbindung **213** erzielen zu können, muss zunächst die vorhandene TBS-Schutzgruppe entfernt werden. Die Spaltung des TBS-Ethers **213** wurde mit TBAF in THF durchgeführt und verlief quantitativ.^[252] Im folgenden Syntheseschritt wurde Ph_3PCCO an Verbindung **218** addiert, um



Schema 76: Spaltung des TBS-Ethers **213** mit TBAF und Ph_3PCCO -Addition an **218**

Verbindung **219** zu generieren. Die Reaktion wurde in Toluol bei einer Temperatur von 110 °C durchgeführt. Dabei wurde das stabile Acylylid **219** in einer Ausbeute von 100% erhalten.^[185]

Um den Ringschluss zu ermöglichen, muss zunächst die vorhandene Acetonid-Schutzgruppe entfernt werden. Dies wurde in einer Lösung aus wässriger HCl (0,15 N) in THF erreicht, deren pH-Wert bei ca. 2,5 lag. Der genaue Verlauf der Entschützung kann per Dünnschichtchromatographie (RP-18-Phase) nachvollzogen werden. Für den finalen Ringschluss ist nun Halbacetal mit freiem Aldehyd im Gleichgewicht vorhanden. Um das für den Ringschluss ebenfalls erforderliche Ylid **221** zurück zu bilden, sollte ein Verfahren, das das Eintropfen des Phosphoniumsalzes **220** in eine Pufferlösung vorsieht, angewendet werden.^{[88],[90],[89]} Beim Einleiten in einen LiOH-Puffersystem (pH = 8,4) sollte Phosphoniumsalz **220** zu Ylid **221** deprotoniert werden und über eine spontane WITTIG-Reaktion das gewünschte (+)-Chloriolid **94** erhalten werden.



Schema 77: Cyclisierung zu (+)-Chloriolid (**94**)

Jedoch wurden auf diese Weise nur Spuren an Naturstoff **94** erhalten. Hauptsächlich wurde über eine basische Hydrolyse des Esterylids die unerwünschte Verbindung **222** generiert. Für eine Optimierung des Produktverhältnisses zugunsten des Naturstoffs **94** muss das Puffersystem so angelegt werden, dass zum einen die Salzsäure aus der Entschütungs-Reaktion neutralisiert wird. Zum anderen muss noch ausreichend Basizität vorhanden sein, um das Phosphoniumsalz **220** zu deprotonieren, aber nicht zu zersetzen. Abänderungen am

Puffersystem sowie den Reaktionsparametern konnten diesen Anforderungen aber nicht gerecht werden.

Somit musste ein neues Verfahren erarbeitet werden, dass die Neutralisation und Deprotonierung der Zersetzung vorzieht. Da sowohl Neutralisationen, als auch Deprotonierungen generell schnell ablaufen, sollte ein nur kurzes Einwirken von Base ausreichen und somit die langsamere Zersetzungsreaktion eingedämmt werden. Deshalb wurde nach der Entschützung von **219** die Reaktionslösung komplett in CH₂Cl₂ aufgenommen. Die organische Phase wurde nur kurz mit kalter Natriumhydroxid-Lösung (0,25 N) gewaschen und dann die wässrige Phase abgetrennt. Die CH₂Cl₂-Phase wurde nach Trocknung bei Raumtemperatur gerührt. Dies führte, wie gewünscht, zu einer Bevorzugung der Deprotonierung gegenüber der Zersetzung. Die im Anschluss spontan ablaufende WITTIG-Reaktion ergab den gewünschten Naturstoff **94** in einer Ausbeute von 65%.

Ausgehend von Levoglucosenon (**144**) wurde (+)-Chloriolid (**94**) über 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9% synthetisiert. Die vorgestellte Synthese ist kürzer und effizienter als die beiden bekannten Synthesen von KIRSCH^[132] und NANDA^[136]. Es ist zudem die erste Ringschlussreaktion eines Makrolids über ein stabilisiertes Phosphorylid mit ω -Halbacetal per WITTIG-Reaktion.

5.5 Eigenschaften von (+)-Chloriolid

5.5.1 Spektroskopische Daten

Die spektroskopischen Daten des synthetisierten (+)-Chloriolids (**94**) stimmen mit denen der Literatur sehr gut überein.^{[122],[132],[136]} Die Zielverbindung ist frei von anderen Diastereomeren, was durch NMR- und GC-Untersuchungen nachgewiesen werden konnte. Die einzige Abweichung zu den Literaturdaten bestand darin, dass ein höherer spezifischer Drehwert bestimmt wurde. Der gemessene Drehwert betrug $[\alpha]_D^{24} = +148^\circ$ ($c = 0,2$, CHCl₃) wobei die Literatur einen Drehwert zwischen $[\alpha]_D^{24} = +101^\circ$ und $+107^\circ$ beschreibt.^[122,132,136] Die Abweichung lässt sich eventuell damit erklären, dass bei der Probenvorbereitung penibel letzte Lösungsmittelreste entfernt wurden (Ausfällen mit Hexan/Pentan), um Abweichungen in der Einwaage durch Lösungsmittelreste auszuschließen.

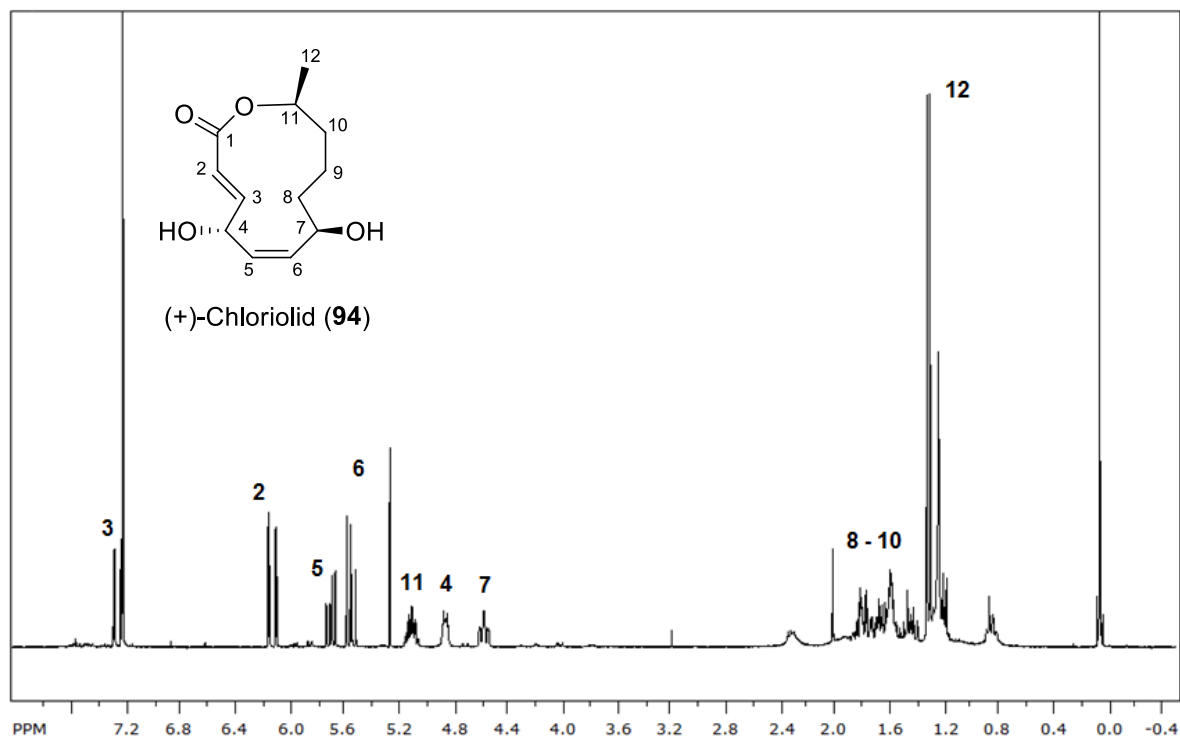


Abbildung 21: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von (+)-Chloriolid (**94**), gemessen in CDCl_3 bei 500 MHz

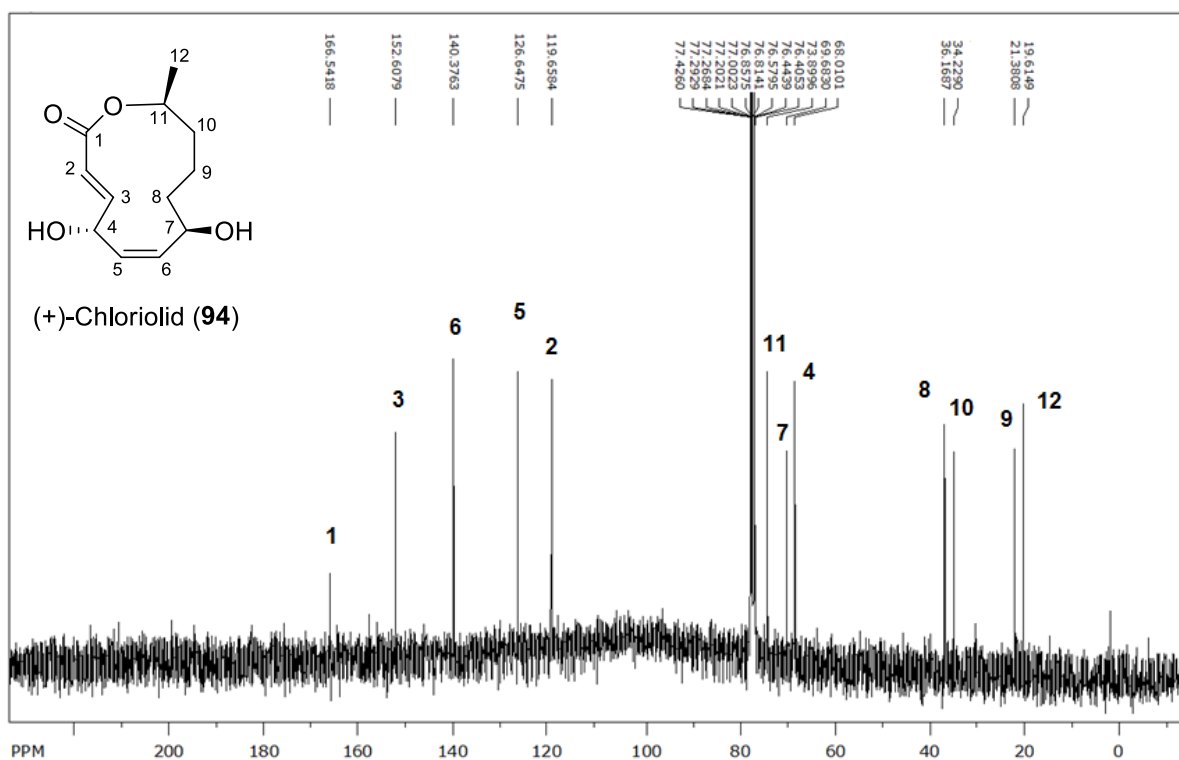


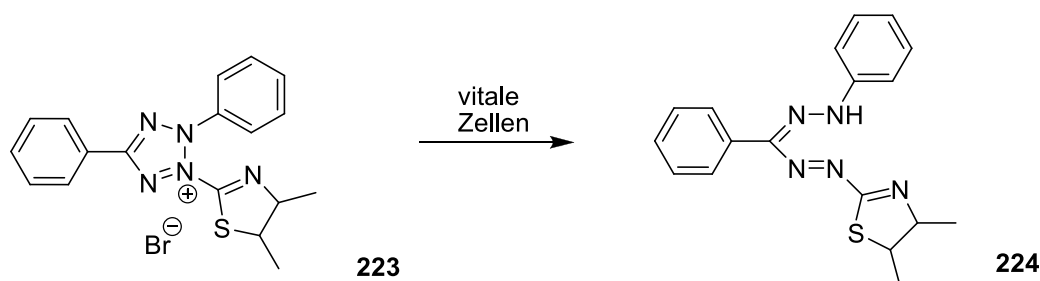
Abbildung 22: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von (+)-Chloriolid (**94**), gemessen in CDCl_3 bei 75 MHz

5.5.2 Untersuchungen zur biologischen Aktivität

Da bisher relativ wenige Erkenntnisse zur biologischen Aktivität von (+)-Chloriolid (**94**) vorhanden waren, wurden einige Tests durchgeführt. MTT-Tests wurden im eigenen Arbeitskreis durchgeführt, am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig folgten Bestimmungen der minimalen inhibitorischen Konzentration gegenüber Bakterien.

5.5.2.1 MTT-Tests

Die Cytotoxizität von (+)-Chloriolid (**94**) wurde über das Standardverfahren eines MTT-Tests an verschiedenen Zelllinien bestimmt. Dabei wird die Vitalität der Zellen über eine Umwandlung des gelben MTT [3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid] (**223**) in das blau-violette Formazan **224** bestimmt. Der gelbe MTT-Farbstoff (**223**) wird dabei von Zellen mit Stoffwechselaktivität aufgenommen und zu einem blau-violetten Formazan **224** reduziert. Die Bildung des Formazans **224** korreliert mit der mitochondrialen Zellatmung und ist somit ein Vitalitätsparameter der Zellen. Das synthetisierte (+)-Chlorio-



Schema 78: Umwandlung von MTT (**223**) zum Formazan **224** durch vitale Zellen

lid (**94**) wurde jeweils an den Zelllinien 518A2- (Melanomzellen), KB-V1/Vbl (Gebärmutterhalskrebs) und HCT-116 (Darmkrebs) getestet. Dazu wurden die Zellen 72 Stunden bei 37 °C mit der Testsubstanz inkubiert und anschließend die Absorption bei $\lambda = 595$ nm gemessen. Zur Bestimmung des prozentualen Anteils an lebensfähigen Zellen, nach Inkubation mit den Testverbindungen, wird der Quotient aus der gemessenen Absorption (abzüglich Referenz) und dem Wert der Negativkontrolle gebildet. Die Substanzkonzentration, bei der nur noch 50% vitale Zellen im Vergleich zur Negativkontrolle sichtbar sind, wird als IC₅₀-Konzentration (μM) angegeben.^{[253],[254]}

Zelllinie	IC ₅₀ (+)-Chloriolid (94)
518A2	63 ± 4 µM
HCT-116	79 ± 3 µM
KB-V1/Vbl	89 ± 5 µM

Tabelle 3: Ergebnisse des MTT-Tests von (+)-Chloriolid (**94**)

(+)-Chloriolid (**94**) zeigte moderate Aktivität gegenüber den getesteten Humankrebszelllinien. Die IC₅₀-Werte (72 h) lagen zwischen 60 und 90 µM. Der cytotoxische Effekt rührt dabei vermutlich in erster Linie nicht vom makrocyclischen Lacton her, sondern von dem elektrophilen Enon und dem Hydroxypentadienyl-Stukturmotiv.

5.5.2.2 Bestimmung der minimalen inhibitorischen Konzentration

Zusätzlich zu den MTT-Tests wurde die minimale inhibitorische Konzentration (MIC), am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, in Braunschweig untersucht. Dabei sollte die antibiotische Wirkung von (+)-Chloriolid (**94**) untersucht werden. Um das Wachstum der von *E. coli* TolC., einer Efflux-defizienten Mutante, unter Einfluss von (+)-Chloriolid (**94**) (Referenz: Erythromycin) zu untersuchen, wurden Wachstumskurven erstellt. Dazu wurde das Wachstum unbehandelter Bakterien mit dem Wachstum wirkstoff behandelter Bakterien über einen bestimmten Zeitraum mit Hilfe photometrischer Methoden (OD₆₀₀ zur Erfassung der Trübung der Suspension) miteinander verglichen (Mikrotiterplattenreader: µQuant von *BioTek*). Die minimale inhibitorische Konzentration zeigt an, welches die niedrigste Konzentration einer Substanz ist, bei der ein Wachstum der Bakterien nicht mehr stattfindet.^[255] Leider zeigte (+)-Chloriolid (**94**) in diesen Tests keine Wirkung. Dieser Befund ist aber auch nicht weiter verwunderlich, da Makrocyclen ohne die Anbindung an einen entsprechenden Zucker meist antimikrobielle Aktivität vermissen lassen.

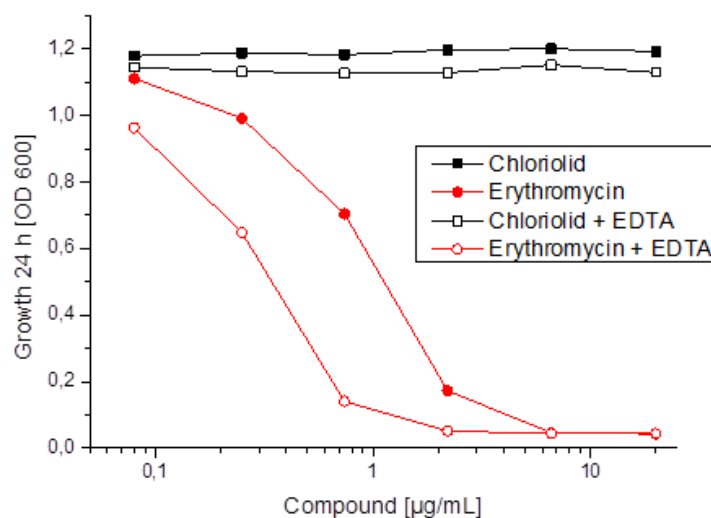
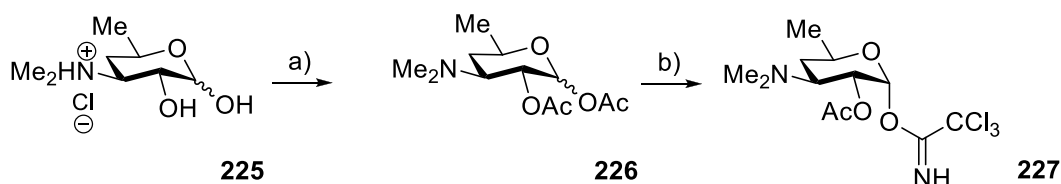


Abbildung 23: Sensitivität von *E. coli* TolC gegenüber (+)-Chloriolid (**94**) und Erythromycin unter dem Einfluss von EDTA (Entfernung von Ca^{2+})

5.6 Anbindung von D-Desosamin an (+)-Chloriolid

Um die Bioaktivität von (+)-Chloriolid (**94**) zu steigern, sollte dem Naturstoff ein Aminozucker angehängt werden. Inspiriert von Erythromycin fiel die Wahl auf D-Desosamin. Dabei wurde von D-Desosamin-Hydrochlorid ausgegangen, welches zunächst mit Acetat-Schutzgruppen versehen wurde. Dazu wurde das Hydrochlorid **225** in CH_2Cl_2 gelöst und unter Kühlung Essigsäureanhydrid und DMAP zugegeben. Das gewünschte diacetylierte Produkt **226** konnte in nahezu quantitativer Ausbeute gewonnen werden und liegt als Mischung aus α - und β -Anomer vor.

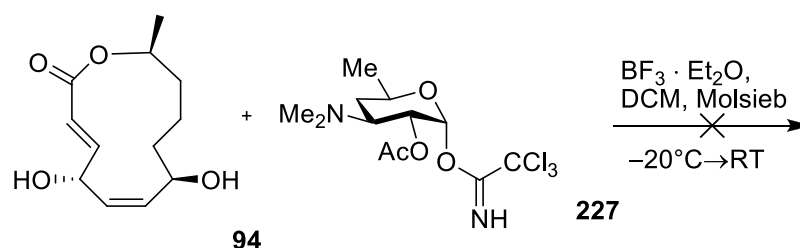


Schema 79: Darstellung des für die Anbindung an (+)-Chloriolid (**94**) benötigten Imidats **227**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Ac_2O , NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 98%; (b) (i) Benzylamin, THF, RT, 20 h; (ii) Cl_3CCN , DBU, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 14%.

Die selektive Entschützung der Hydroxygruppe am anomeren Kohlenstoff wurde mit Benzylamin in THF bewerkstelligt. Das erhaltene Produkt wurde sofort weiter zum Imidat **227** umgesetzt. Dazu wurde das entschützte Intermediat in CH_2Cl_2 gelöst und mit Trichloracetonitril sowie DBU umgesetzt. Über diese beiden Stufen konnte leider nur eine geringe Ausbeute von 14% erzielt werden.^[256] Sämtliche Versuche diese zu verbessern waren jedoch nicht erfolgreich. Ein anderes Entschützungsverfahren des Diacetats **226**, mit Hydrazinacetat in DMF, führte nicht zum gewünschten Produkt **227**. Auch die Variation der Reaktionsparameter, zur Darstellung des Imidats **227**, konnte keine Ausbeutensteigerung herbeiführen.

Letztendlich konnte dennoch genügend Trichloracetimidat **227** für einen Kupplungsversuch mit Chloriglid zugänglich gemacht werden. Dabei sollte im Idealfall das D-Desosamin an der Hydroxygruppe von C-4 gebunden werden. Selbst bei der Entstehung eines Produktgemisches sollte jedoch eine chromatographische Auftrennung möglich sein.



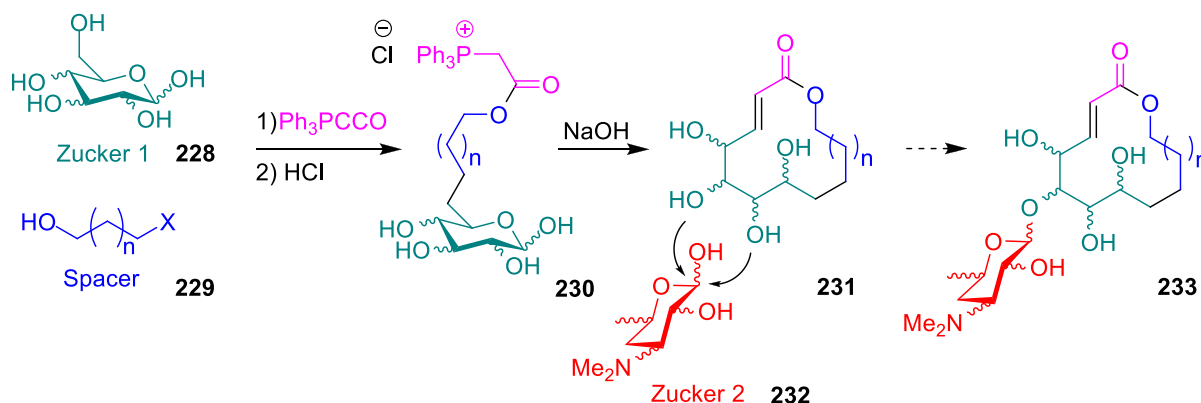
Schema 80: Kupplungsversuch von (+)-Chloriglid (**94**) mit Trichloracetimidat **227**

Das Aglycon sollte nach einem Standardverfahren, in DCM bei -20 °C unter $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ Einwirkung, glycosyliert werden.^[256] Bei dem unternommenem Kupplungsversuch konnten jedoch weder ein Kupplungsprodukt isoliert, noch die Edukte zurückgewonnen werden. Die Problematik bei (+)-Chloriglid (**94**) liegt in seinen beiden sehr ähnlichen allylischen Alkoholen und wurde bereits bei der Substanzcharakterisierung thematisiert.^[122] Es besteht die Tendenz Wasser abzuspalten und die Gefahr der Verschiebung der Doppelbindung in Konjugation. Für eine erfolgreiche Kupplung bedarf es daher weiterer Optimierung der zu wählenden Bedingungen. Es stehen auch noch weitere Kupplungsmethoden, beispielsweise über 2-Thiopyrimidinyl-Desosamin, zur Verfügung.^{[257],[258],[259]}

6. BAUKASTENSYNTHESE

Über die gewählte Synthesestrategie, ausgehend von Cellulose (**143**) und (L)-Ethyl lactat (**200**), konnte mit durchweg sehr guten Ausbeuten (+)-Chloriolid (**94**) dargestellt werden. Die Schlüsselschritte waren dabei die Kupplung der beiden Building-Blocks und die erste Ringschlussreaktion eines Makrolids über ein stabilisiertes Phosphorylid mit ω -Halbacetal per WITTIG-Reaktion.

Die entwickelte Synthesemethodik gleicht einem Baukastenprinzip und sollte sich auf viele andere Makrolactone **231** übertragen lassen. Das Grundgerüst, die Stereozentren sowie die Hydroxygruppen lassen sich einem frei wählbaren Zucker **228** entnehmen. Dieser wird durch einen entsprechenden Spacer **229**, der auch noch zusätzlich funktionalisiert sein kann erweitert. Die Makrocyclisierung erfolgt mit Ph_3CCO über das entsprechende ω -Halbacetalphosphoniumsalz **230** per WITTIG-Reaktion. Dem Makrolid können zudem noch beliebige weitere Zucker **232** an die Hydroxygruppen angebunden werden.



Schema 81: Erarbeitetes Baukastenprinzip zur Synthese von Makroliden

Das vorgestellte Verfahren bietet so schnellen Zugang zu strukturell verschiedensten Makroliden. Besonders aufgrund immer weiter zunehmender bakterieller Resistenzen sind schnelle und flexible Synthesestrategien für die Klasse der Makrolidantibiotika von großer Bedeutung. Da das gewählte Baukastenprinzip äußerst effektiv den Zugang zu (+)-Chloriolid (**94**) lieferte, sollte dessen Übertragbarkeit auf andere Makrolide anhand des 18-gliedrigen (+)-Aspicilins (**234**) evaluiert werden.

7. BEITRÄGE ZUR SYNTHESE VON (+)-ASPICILIN

7.1 Entdeckung und biologische Eigenschaften von (+)-Aspicilin

(+)-Aspicilin (**234**) wurde 1900 von O. HESSE im Südwesten Deutschlands aus einer Krustenflechte, die der Sammelgattung der *Lecoraceen* (*Aspicilia gibbosa*, *Aspicilia Caesiocineria*) angehört, isoliert.^[260] Es dauerte fast 75 Jahre bis herausgefunden wurde, dass es sich bei der Verbindung um ein 18-gliedriges Makrolid handelt. Die Aufklärung der grundlegenden Struktur gelang dabei der Gruppe um STEGLICH.^[261]

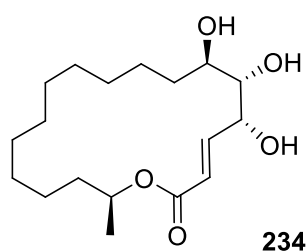


Abbildung 24: Struktur von (+)-Aspicilin (**234**)

Die Aufklärung der Stereochemie im Molekül gelang 1985 durch NMR- und Röntgenstrukturanalysen durch die Gruppe um QUINKERT. Die Konfiguration der Stereozent-

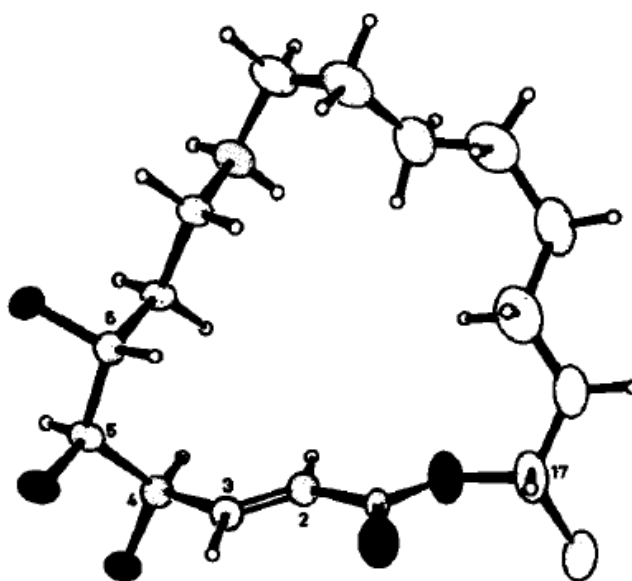


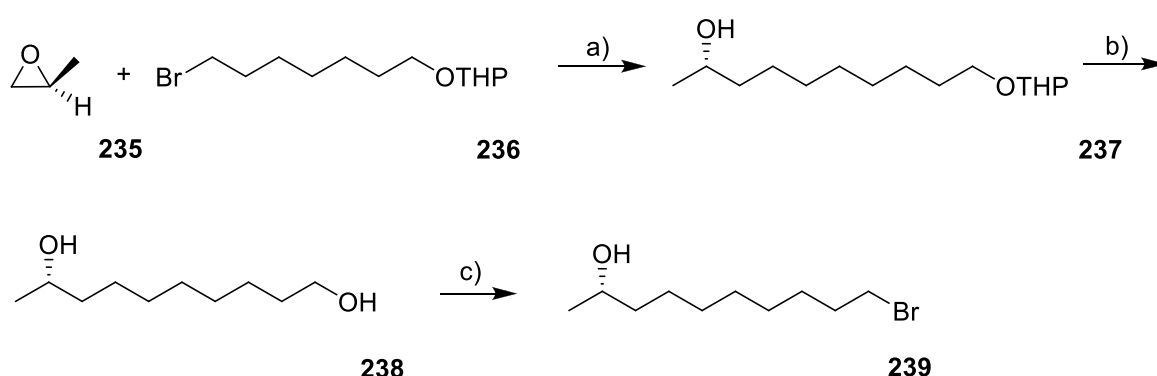
Abbildung 25: Kristallstruktur von (+)-Aspicilin(**234**)

ren konnte zu 4(*R*), 5(*S*), 6(*R*), 17(*S*) bestimmt werden und die Konfiguration der Doppelbindung auf (*E*) festgelegt werden.^[262] Obwohl für (+)-Aspicilin (**234**) keine biologische Aktivität bekannt ist, entstand großes Interesse an der Struktur des 18-gliedrigen Makrolids mit drei benachbarten Chiralitätszentren. So ist eine Reihe von eleganten Totalsynthesen für (+)-Aspicilin (**234**) bekannt.^[263] Die erste wurde von der Gruppe um QUINKERT 1987 veröffentlicht.^[264] Dem folgte eine zweite, wobei alle Bausteine aus nachwachsenden Rohstoffen aufgebaut wurden.^[265] Zudem gelang SINHA und KEINAN 1997 die Synthese von (+)-Aspicilin (**234**), wobei alle vier Stereozentren über SHARPLESS-Dihydroxylierung aufgebaut wurden.^[266]

7.2 Synthesen von (+)-Aspicilin nach QUINKERT

Wie bereits beschrieben, sind mehrere Totalsynthesen für (+)-Aspicilin (**234**) bekannt, hier soll kurz die Synthese nach QUINKERT dargelegt werden.^[265]

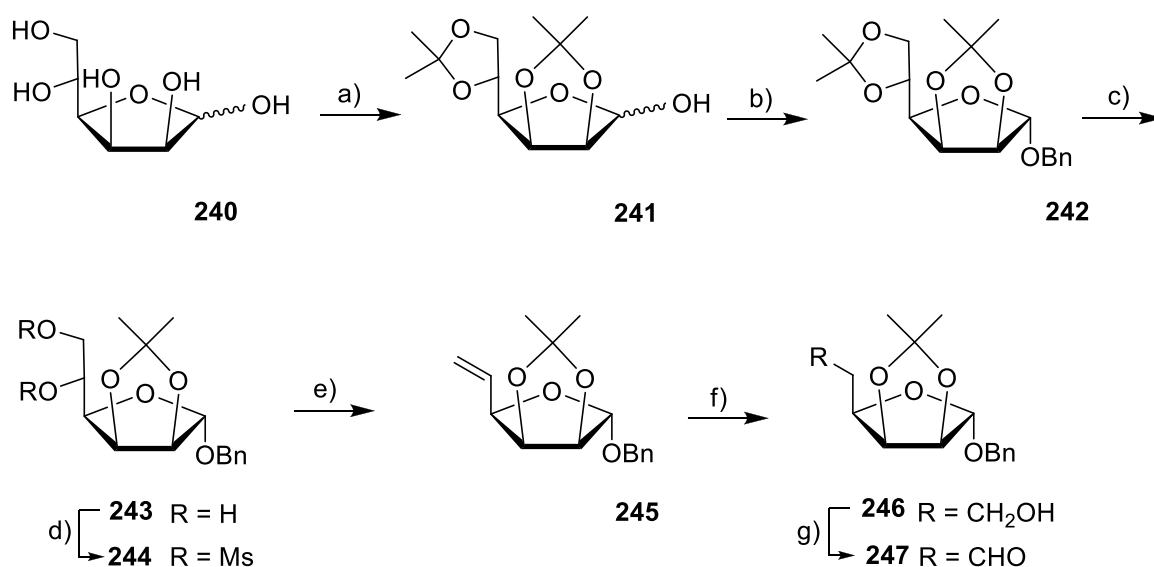
Zur Darstellung des ersten Building-Blocks wurde das Heptylbromid **236** in die entsprechende GRIGNARD-Verbindung überführt und kupferkatalysiert mit (–)-(*S*)-Methyloxiran (**235**) umgesetzt. Das erhaltene Kupplungsprodukt **237** wurde anschließend von seiner THP-Schutzgruppe befreit und unter Zuhilfenahme von CBr₄ und PPh₃ in das entsprechende primäre Bromid **239** überführt.



Schema 82: Darstellung von Spacer **239**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Mg, THF, Rückfluss, –70 °C, 3,75 h; (CuCl·COD)₂, –70 °C → RT., 15 h, 94%; (b) PPTS, MeOH, Rückfluss, 2h, 91%; (c) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₃, 3 °C, 2 h. 88%.

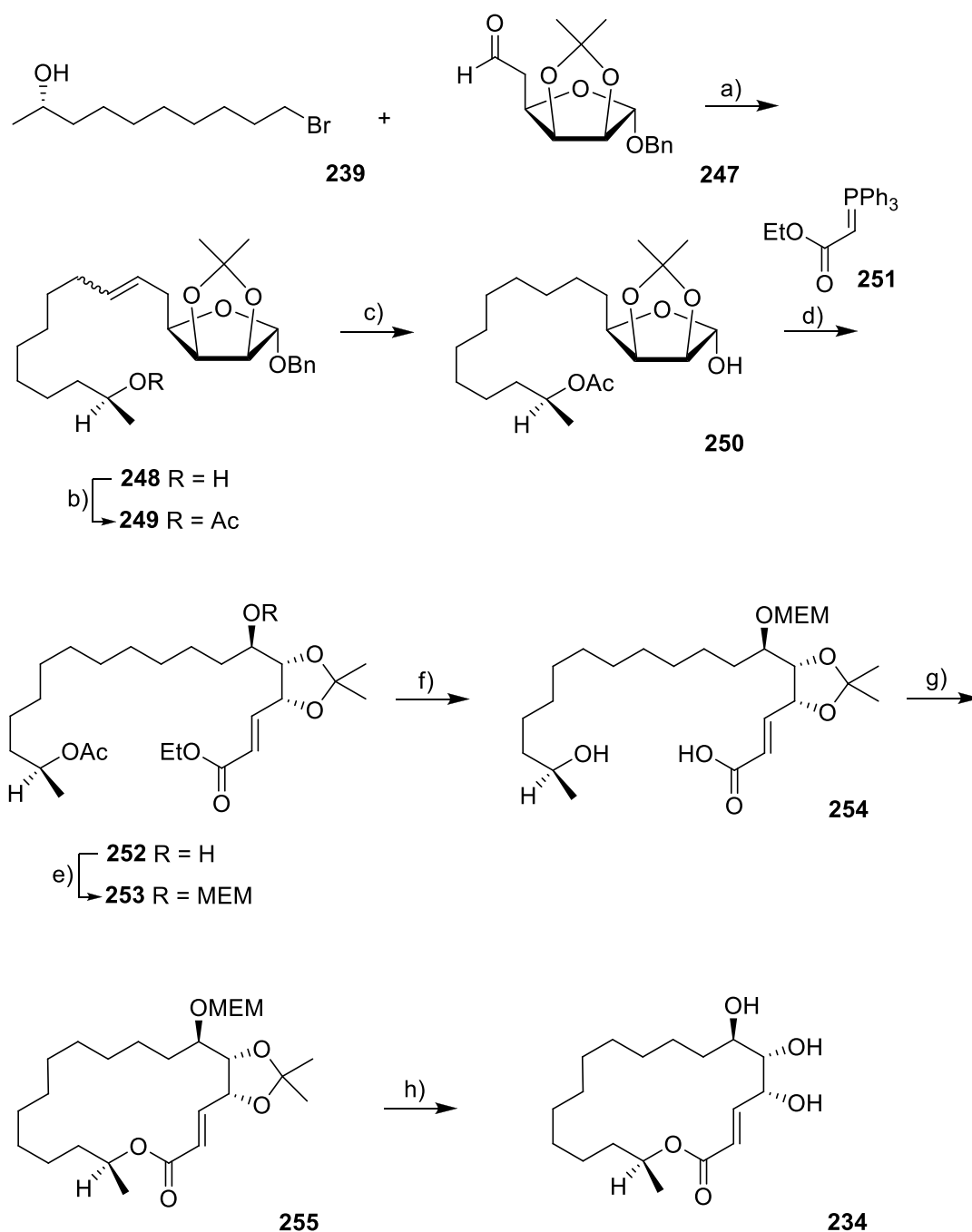
Die Synthese des zweiten Bausteins startet ausgehend von D-Mannose (**240**), aus der unter Säure-katalysierter Umsetzung mit Aceton Verbindung **241** hervorgeht. Im Anschluss wird durch Benzylierung die anomere Hydroxygruppe geschützt. Nach partieller Entfernung der Acetonid-Schutzgruppen wird **243** erhalten. Die beiden nun freigesetzten Hydroxygruppen werden mesyliert und durch Umsetzung mit NaI in siedendem Butan-2-on zu Olefin **245** umgesetzt. Durch Hydroborierung von **245** mit 9-BBN und anschließender oxidativer Aufarbeitung wird der primäre Alkohol **256** erhalten. Dessen Oxidation unter SWERN-Bedingungen liefert Aldehyd **247** mit einer Ausbeute von 63% über 7 Stufen ausgehend von D- Mannose (**240**). Zur Kupplung der beiden Building-Blocks wird das primäre Bromid **239**



Schema 83: Darstellung von Zuckerbaustein **247**

Reagenzien und Bedingungen: (a) Aceton, konz. H₂SO₄, RT, 5,5 h, 91%; (b) BnCl, NaH, RT, 6 h, 89%; (c) MeOH, H₂O, HCl, RT, 3 h, 92%; (d) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, -20 °C → 0 °C, 55 min, 93%; (e) NaI, Butan-2-on, Rückfluss, 12 h, 94%; (f) 9-BBN, THF, RT, 3 h, 3N NaOH, 30%; H₂O₂, RT, 1 h, 98%; (g) Oxalylchlorid, DMSO, CH₂Cl₂, -75 °C, 15 min, NEt₃, -60 °C → -25 °C, 50 min, 93%.

zunächst in das entsprechende Phosphonium-Salz überführt. Dieses lässt sich in einer WITTIG-Reaktion mit dem Aldehyd **247** zum Olefin **248** umsetzen. Nach Acetylierung wird **249** erhalten, das durch anschließende katalytische Hydrierung unter Verlust der Doppelbindung und Entfernung der Benzylschutzgruppe in **250** überführt wird. Dieses wird durch Reaktion mit 2-(Triphenylphosphoranyliden)essigsäure ethylester **251** zu dem Olefin **252** umgesetzt und die verbliebene



Schema 84: Kupplung der Bausteine und weitere Synthese zu (+)-Aspicilin (**234**)

(a) **239**, PPh_3 , MeCN, Rückfluss, 68 h, 97 %; Phosphonium-bromid von **239**, TMEDA, 2,5 M BuLi/Hexan, **247**, Toluol, Ultraschall, RT, 5 min, 92%; (b) Ac_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 2,5 h, 99%; (c) 10% Pd/C, H_2 , MeOH/EtOAc, RT, 45 min, 97%; (d) **251**, Toluol, Rückfluss, 3,25 h, 80%; (e) MEM- $\text{NEt}_3^+\text{Cl}^-$, MeCN, Rückfluss, 4 h, 93%; (f) KOH, EtOH, H_2O , Rückfluss, 45 min, 67%; (g) NEt_3 , THF, RT, 10 min, 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, RT, 2 h; Pyrrolidinopyridin, Toluol, Rückfluss, 3 h, 85%; (h) CF_3COOH , MeOH, H_2O , Rückfluss, 5 h, 60%.

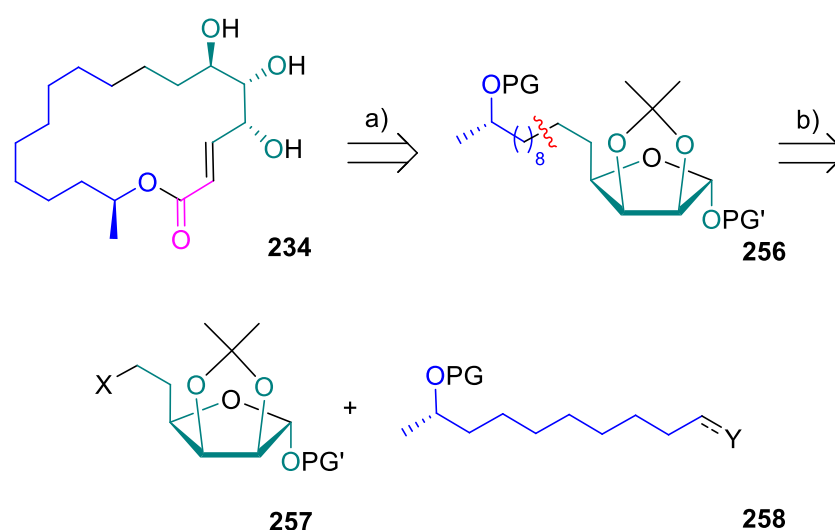
freie Hydroxygruppe als MEM-Ether geschützt. Im Anschluss werden die beiden basenlabilen Schutzgruppen entfernt, sodass die seco-Säure **254** erhalten wird. Die Lactonisierung wird dann nach dem Protokoll von YAMAGUCHI vollzogen, sodass nach globaler Entschützung (+)-Aspicilin (**234**) erhalten wird.

7.3 Darstellung von (+)-Aspicilin

Um die Übertragbarkeit der für (+)-Chloriolid (**94**) erarbeiteten Ringschlussreaktion auf andere Makrolide zu prüfen, wurde das 18-gliedrige Makrolid (+)-Aspicilin (**234**) ausgewählt.

7.3.1 Retrosynthese

Bei der Retrosynthese wird so nach dem gleichen Prinzip wie bei (+)-Chloriolid (**94**) vorgegangen.



Schema 85: Retrosynthetischer Ansatz für (+)-Aspicilin (**234**)

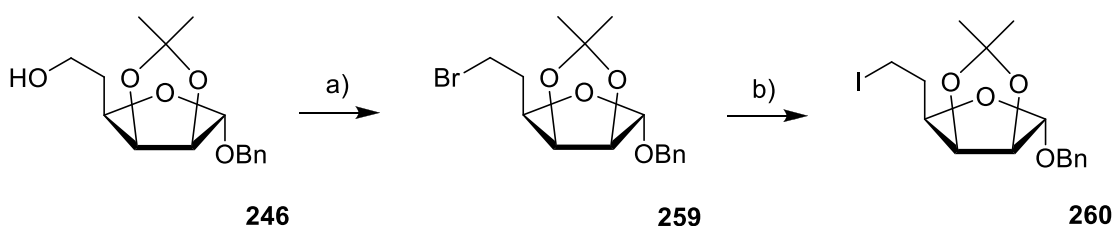
(a) Ph_3PCCO vermittelte Makrocyclisierung, (b) Kupplung der beiden Bausteine

Die Makrocyclisierung soll erneut Ph_3PCCO -vermittelt per WITTIG-Reaktion vollzogen werden, sodass von Verbindung **256** ausgegangen werden muss. Diese soll aus den beiden Bausteinen **257** und **258** aufgebaut werden. Baustein **257**, der das Rückgrat des Naturstoffs mit den meisten Stereozentren und Hydroxygruppen bildet, kann von D-Mannose (**240**)

ausgehend dargestellt werden. Die Synthese kann angelehnt an die Arbeit von QUINKERT^[264] in Angriff genommen werden. Für den Spacer **258** muss hingegen ein Zugang erdacht werden.

7.3.2 Geplante Synthesestrategie zur Darstellung von (+)-Aspicilin

Die ersten Stufen der Synthese, bis hin zu Alkohol **246**, können dabei aus der Synthese von QUINKERT^[265] übernommen werden. Alkohol **246** sollte sich über eine APPEL-Reaktion in das



Schema 86: Geplante Synthese des Zucker-Bausteins **260**

Reagenzien: (a) CBr₄, PPh₃, THF; (b) NaI, Aceton.

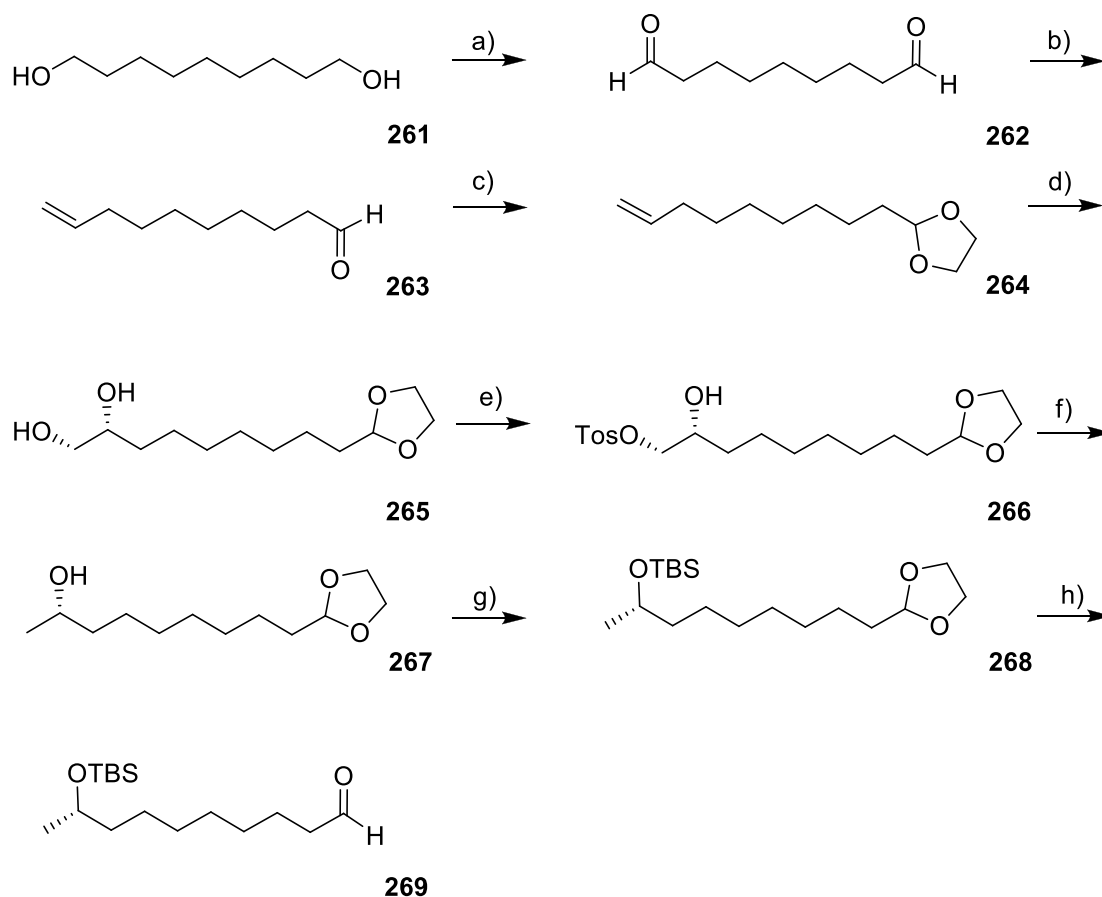
Bromid **259** überführen lassen. Bromid **259** sollte sich zudem per FINKELSTEIN-Reaktion weiter zu Iodid **260** umsetzen lassen.

Für die Darstellung von (+)-Aspicilin (**234**) ist zusätzlich zu Zuckerbaustein **260** ein weiterer Baustein nötig. Neben dem für den Ringschluss benötigten Ph₃PCCO muss ein Spacer, der das restliche Kohlenstoffgerüst und das letzte Stereozentrum mitbringt, zugänglich gemacht werden. Die Anbindung an den Zuckerbaustein soll dabei ähnlich wie bei (+)-Chloriolid (**94**) über die Lithiierung von Baustein **260** und Addition an den Aldehyd **269** vonstatten gehen.

Für die Synthese des Spacers **269** soll von dem kommerziell erhältlichen Nonan-1,9-diol (**261**) ausgegangen werden. Dieser soll mittels PCC-Oxidation in den Dialdehyd **262** überführt werden. Die anschließende WITTIG-Olefinierung mit einem Äquivalent CH₃PPh₃ sollte Intermediat **263** ergeben, dessen freier Aldehyd mittels Ethylenglykol geschützt werden soll. SHARPLESS-Dihydroxylierung mit AD-mix β sollte zu Diol **265** führen. Dieser soll im Folgenden an der primären Hydroxygruppe selektiv tosyliert werden, um dann mittels Reduktion mit LiAlH₄ den sekundären Alkohol **267** zu erhalten. Letztlich muss die freie

Hydroxygruppe von **267** für den weiteren Syntheseverlauf als TBS-Ether geschützt werden und der Aldehyd für den nächsten Syntheseschritt freigesetzt werden.

Die beiden Bausteine **260** und **269** sollte nun, nach dem Baukastenprinzip, zum fertigen Naturstoff umgesetzt werden. Dies soll analog der Synthese von (+)-Chloriolid (**94**) geschehen.

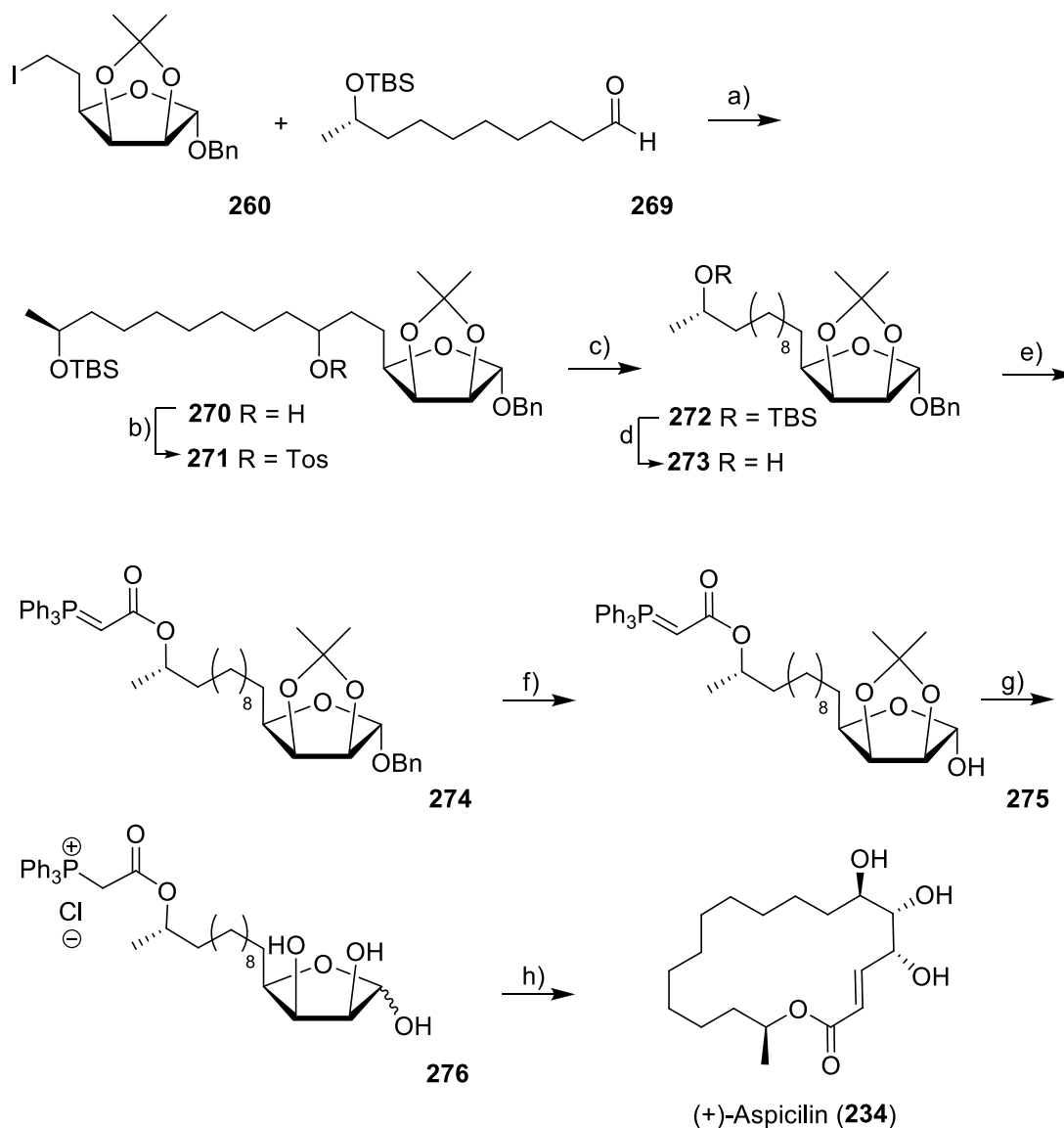


Schema 87: Geplante Synthesestrategie für Spacer **269**

Reagenzien: (a) PCC, CH_2Cl_2 ; (b) CH_3PPh_3 , *n*-BuLi, THF; (c) Ethylenglykol, *p*-TosOH, Toluol, (d) AD-mix β , Methansulfonamid, *t*-BuOH, H_2O ; (e) *p*-TosCl, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; (f) LiAlH_4 , THF; (g) TBSCl, Imidazol, CH_2Cl_2 ; (h) *p*-TosOH, MeOH.

Zunächst soll dabei der Zuckerbaustein **260** lithiiert und dann mit dem Aldehyd **269** zu **270** umgesetzt werden. Interessant wäre hier auch einen erneuten Versuch über eine Kupfer-katalysierte sp^3 - sp^3 -Kupplung. Diese gelang, trotz zahlreichen Versuchen, bei der Synthese von (+)-Chloriolid (**94**) nicht. Die im Kupplungsprodukt **270** überflüssige Hydroxygruppe soll tosyliert und mittels LiAlH_4 reduktiv entfernt werden. Anschließend wird die TBS-

Schutzgruppe von **272** abgespalten und Ph_3PCCO an den erhaltenen sekundären Alkohol **273** addiert. Die Benzyl-Schutzgruppe soll im Folgenden hydrogenolytisch entfernt und das Acetonid säurekatalysiert geöffnet werden. Aus dem erhaltenen Phosphonium-Halbacetal **276** soll nun durch Behandlung mit NaOH das entsprechende Ylid erzeugt und schließlich der Ringschluss zu (+)-Aspicillin (**234**) eingeleitet werden.



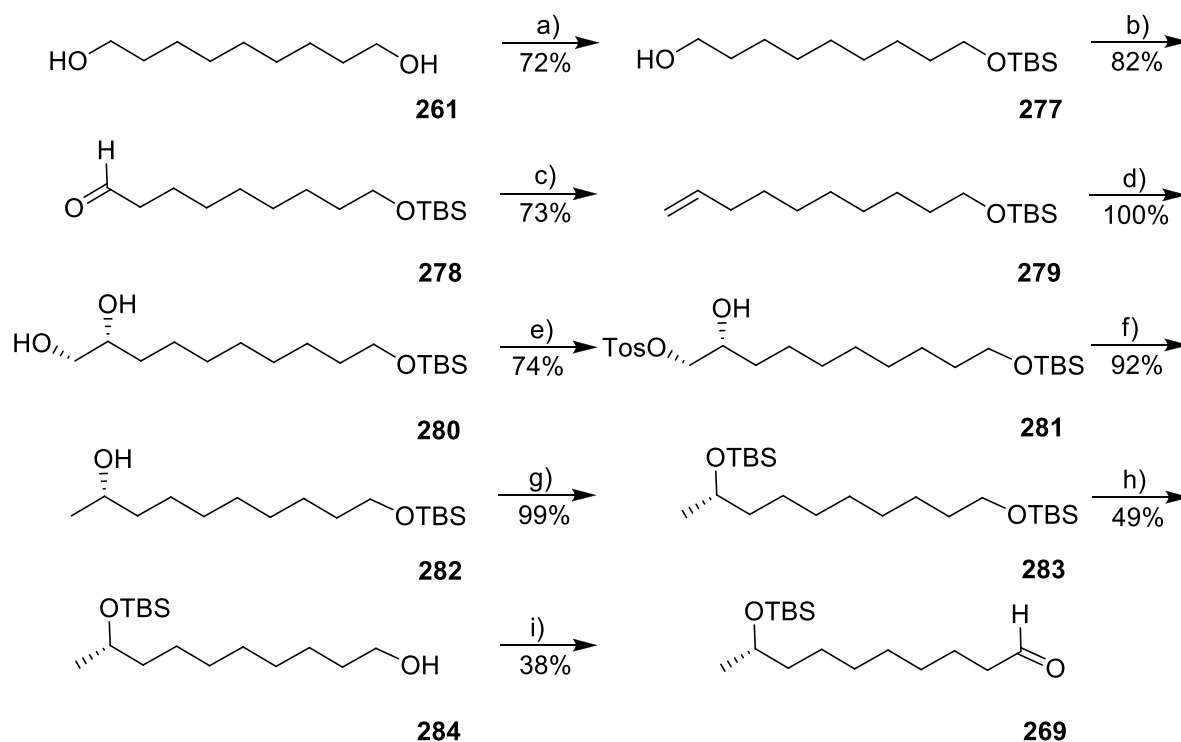
Schema 88: Kupplung der Bausteine und Ringschluss zu (+)-Aspicillin (**234**)

Reagenzien: (a) **260** $t\text{-BuLi}$, THF, dann **269**; (b) $p\text{-TosCl}$, DMAP, Pyridin, CH_2Cl_2 ; (c) LiAlH_4 , THF; (d) TBAF, THF; (e) Ph_3PCCO , Toluol; (f) H_2 , Pd/C, EtOH; (g) HCl, THF, (h) NaOH (0,25 M), CH_2Cl_2 .

7.3.3 Darstellung des C-10-Spacers

Zur Darstellung von (+)-Aspicilin (**234**) wurde zunächst der Spacer **269** in Angriff genommen. Die Synthese des Zuckerbausteins **260** ist weitgehend Literaturbekannt^[265] und sollte deshalb unproblematisch sein. Da die Synthese über den Dialdehyd **262** nicht zu realisieren war, musste die alternative Syntheseroute eine andere Diskriminierung der beiden Hydroxygruppen am Ausgangsalkohol **261** vornehmen. Für diesem Zweck wurde eine mono-TBS-Schützung von Nonan-1,9-diol (**261**) ausgewählt.^{[267],[268]} Dazu wird Diol **261** in THF gelöst und 1,1 Äquivalente Natriumhydrid zugegeben. Nach vollständiger Deprotonierung wurde dem Ansatz TBSCl zugegeben. Als Produkt wird in einer Ausbeute von 72% der gewünschte mono-TBS-geschützte Alkohol **277** erhalten. Die verbliebene freie Hydroxygruppe wird im Anschluss mit PCC in CH₂Cl₂ zum entsprechenden Aldehyd **278** oxidiert.^{[269],[270]} Für die Reaktion wurde eine sehr gute Ausbeute von 82% erzielt. Nun kann die Kettenverlängerung per WITTIG-Reaktion vorgenommen werden. Diese verlief, im Vergleich zur zunächst angedachten Syntheseroute, problemlos. Die Umsetzung von Aldehyd **278** mit CH₃PPh₃Br unter Verwendung von *n*-BuLi als Base lieferte in THF eine gute Ausbeute von 73%.^[271] Das erhaltene Olefin **279** wurde im Folgenden nach SHARPLESS dihydroxyliert. Dazu wurde AD-mix β in einer Mischung aus *tert*-Butanol und Wasser suspendiert und im Anschluss Methansulfonamid sowie das Olefin **279** bei 0 °C zugegeben.^{[272],[273]} Die Reaktion lieferte Diol **280** in quantitativer Ausbeute, die Stereoselektivität der Reaktion ist nicht bekannt. Die überflüssige primäre Hydroxygruppe sollte nun entfernt werden. Dazu wird zunächst eine selektive Tosylierung durchgeführt. Durch Zugabe von Bu₂SnO sowie *p*-TosCl zu dem in CH₂Cl₂ und NEt₃ gelöstem Diol **280** konnte eine selektive Tosylierung der primären Alkoholgruppe in 74% Ausbeute erzielt werden.^{[274],[275],[276]} Die Desoxygenierung fand unter Verwendung von LiAlH₄ in THF statt und liefert den gewünschten sekundären Alkohol **282** nahezu quantitativ.^[277] Im Folgenden sind nur noch eine Schutzgruppen-Manipulation sowie eine Oxidation nötig, um **269** für eine spätere Kupplung mit dem Zuckerbaustein vorzubereiten. Dazu wurde Alkohol **282** in CH₂Cl₂ gelöst und unter Einwirkung von Imidazol und TBSCl der bis-TBS-Ether **283** in 99% Ausbeute erhalten. Die Desilylierung des des TBS-Ethers wurde mit HF in Pyridin bewerkstelligt. Die ersten Versuche lieferten allerdings nur eine Ausbeute von 49%. Diese sollte jedoch noch optimierbar sein. Ein alternativer Ansatz, einer hydrogenolytischen Entschützung mit Pd/C als Katalysator, lieferte sowohl was Umsatz als auch Selektivität betrifft sehr enttäuschende Ergebnisse.^[278] Letztlich wurde Alkohol **284** durch Oxidation mit PCC in CH₂Cl₂ in den entsprechenden Aldehyd **269** überführt.^[279] Dies konnte in einer

Ausbeute von 38% realisiert werden. Der Aldehyd **269** sollte dabei schnell weiter verarbeitet werden, beziehungsweise unter Luftausschluss gelagert werden, da er zur Autooxidation zur entsprechenden Säure neigt. Die Synthese des Spacers **269** konnte über 9 Stufen mit einer Ausbeute von 5% ab-



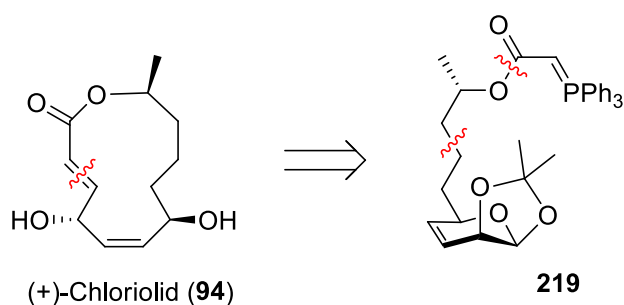
Schema 89: Synthese von Spacer **269**

Reagenzien und Bedingungen: (a) TBSCl, NaH, THF, RT, 2 h, 72%; (b) PCC, Al₂O₃, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 82%; (c) CH₃PPh₃Br, *n*-BuLi, THF, dann **278**, -78 °C → RT, 23 h, 73%; (d) AD-mix β , Methansulfonamid, *t*-BuOH/H₂O, 0 °C, 22 h, 100%; (e) *p*-TosCl, NEt₃, Bu₂SnO, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 24 h, 74%; (f) LiAlH₄, THF, 0 °C → RT, 2 h, 92%; (g) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 24 h, 99%; (h) HF/Pyridin, THF, RT, 2 h, 49%; (i) PCC, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 38%.

geschlossen werden. Dabei sind die Ausbeuten, bis auf die beiden letzten optimierungsfähigen Stufen, durchweg sehr gut. Der Zuckerbaustein sollte in Anlehnung an die Synthese von QUINCKERT^[264] schnell zugänglich gemacht werden können. So sollte, durch weiteres Vorgehen nach dem vorgestellten Baukastenprinzip, einem Zugang zu (+)-Aspicilin (**234**) nichts im Wege stehen.

8. ZUSAMMENFASSUNG

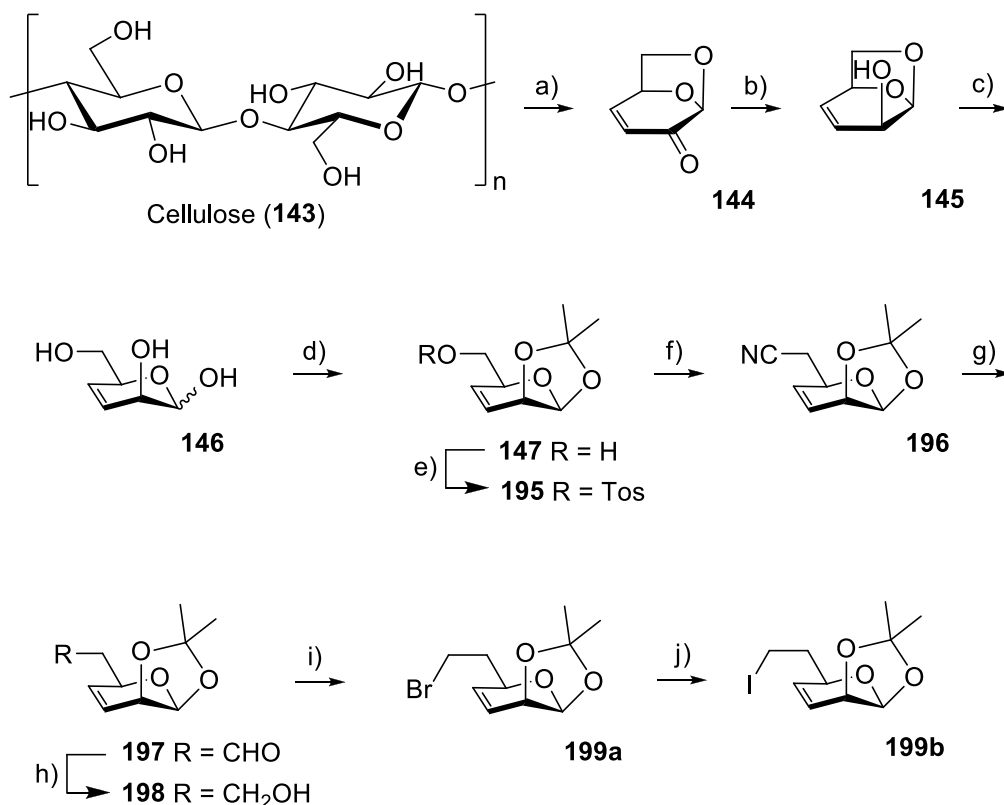
Ziel der Arbeit war eine effiziente, neue Totalsynthese von (+)-Chloriolid (**94**). Der 12-gliedrige Makrocyclus konnte erstmals, durch Fermentation von *Chloridium virescens* var. *Chlamydosporum*, von J. B. GLOER erhalten werden.^[122] Der Makrocyclus von (+)-Chloriolid (**94**) sollte dabei durch die intramolekulare WITTIG-Olefinierung eines ω -Hemiacetal-Phosphoniumylids geschlossen werden. Die Vorstufe **219** sollte dabei aus zwei Building-Blocks aufgebaut werden, einem C-7- und einem C-3-Baustein.



Schema 90: Retrosynthetischer Ansatz

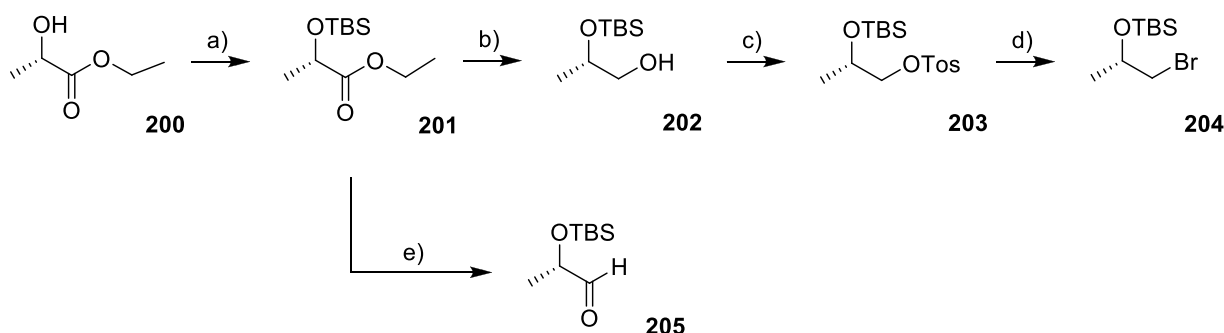
Zur Darstellung des C-7-Bausteins wurde zunächst Levoglucosenon (**144**) durch Pyrolyse von Cellulose (**143**) gewonnen. Eine stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe lieferte Alkohol **145**, der bereits zwei der drei im Zielmolekül vorhandenen Stereozentren sowie die Z-Doppelbindung trägt. Nach Hydrolyse von **145** unter Erhalt des Triols **146** wurde eine Acetonid-Schutzgruppe eingeführt, um eine selektive Tosylierung der primären Hydroxygruppe zu ermöglichen. Das Tosylat **195** wurde in das entsprechende Nitril **196** überführt und schließlich zu Alkohol **198** reduziert. Durch Bromierung und anschließender Umsetzung mit NaI wurde Baustein **199b** erhalten.

Ausgehend von (L)-Ethyl lactat (**200**) wurde der C-3-Baustein dargestellt. Dazu wurde zunächst die freie Hydroxygruppe von (L)-Ethyl lactat **200** als TBS-Ether geschützt und **201** im Anschluss zu Alkohol **202** reduziert. Dieser wurde zu **203** tosyliert und dieses per Finkelstein-REAKTION in Bromid **204** überführt. Alternativ kann der C-3-Baustein ausgehend von Ester **201** auch als Aldehyd **205** dargestellt werden.



Schema 91: Darstellung von C-7-Building-Block **199b** aus Cellulose (**143**)

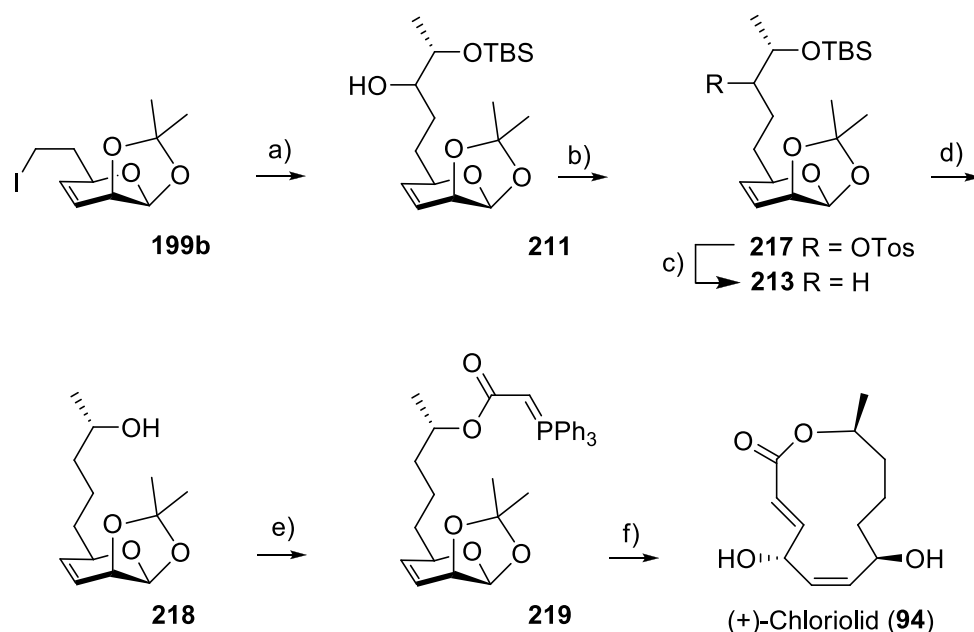
Reagenzien und Bedingungen: (a) H₃PO₄, ca. 500 °C, 2%; (b) NaBH₄, H₂O, RT, 5 min, 84%; (c) 0,35 N HCl, H₂O/Dioxan, 100 °C, 1,5 h; (d) *p*-TosOH, 2,2-Dimethoxypropan, Aceton, RT, 3 h, 60% (2 Stufen) (e) *p*-TosCl, CH₂Cl₂/Pyridin, RT, 24 h, 90%; (f) NaCN, DMF, 60 °C, 22 h, 87%; (g) Dibal-H, CH₂Cl₂, -65 °C → -40 °C, 1,5 h, 86%; (h) NaBH₄, EtOH, 0 °C, 1 h, 98%; (i) CBr₄, PPh₃, THF, 0 °C → RT, 24 h, 83%. (j) NaI, Aceton, RT, 60 °C, 2 h, 98%.



Schema 92: Synthese der C-3-Building-Blocks **204** und **205**

Reagenzien und Bedingungen: (a) TBSCl, Imidazol, RT, 6 h, 99%; (b) Dibal-H, CH₂Cl₂, RT, 3,5 h, 78%; (c) *p*-TosCl, Pyridin, 0 °C, 22 h, 82%; (d) LiBr, THF, 66 °C, 48 h, 63%; (e) Dibal-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 45 min, 87%.

Die Kupplung der beiden Bausteine stellte sich als sehr problematisch heraus. So konnte eine Kupplung weder kupferkatalysiert über GRIGNARD-Verbindungen oder Cyanocuprate noch über eine WITTIG-Reaktion bewerkstelligt werden. Schlussendlich führte die Lithiierung des Alkylids **199b** und anschließende Umsetzung mit dem Aldehyd **205** zum gewünschten Kupplungsprodukt **211**. Die überflüssige Hydroxygruppe des Alkohols **211** wurde via Tosylierung und Reduktion entfernt. Die Spaltung des TBS-Ethers **213** mit TBAF und Addition des Alkohols **218** an Ph_3PCCO ergab Phosphoran **219**. Für den Ringschluss wurde zunächst die vorhandene Acetonid-Schutzgruppe sauer entfernt und das gebildete Phosphoniumsalz mit Base ins Ylid überführt. Die nun spontan ablaufende WITTIG-Reaktion ergab den gewünschten Naturstoff **94** in einer Ausbeute von 65%.



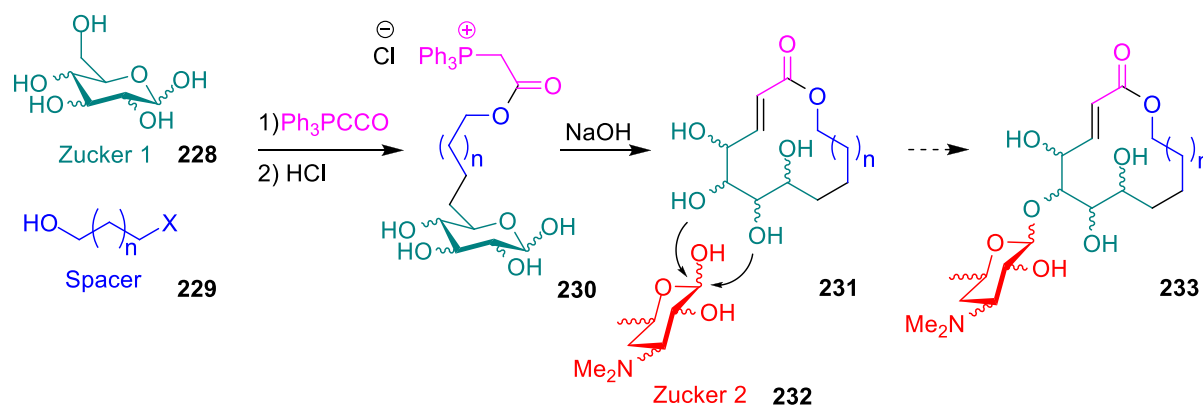
Schema 93: Kupplung der Building-Blocks und weitere Synthese bis zu (+)-Chloriolid (**94**)

Reagenzien und Bedingungen: (a) $t\text{-BuLi}$, Et_2O , -78°C ; **205**, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 5 h, 75%; (b) $p\text{-TosCl}$, CH_2Cl_2 , DMAP, 60°C , 2 d, 77%; (c) LiAlH_4 , THF, 75°C , 3.5 h, 85%; (d) TBAF, THF, RT, 20 h, 100%; (e) Ph_3PCCO , Toluol, 110°C , 1 h, 100%; (f) i) HCl (0.15 M), THF, RT, 20 h; ii) NaOH (0.125 M), CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 65%.

(+)-Chloriolid (**94**) wurde somit über 17 Stufen aus Cellulose (**143**) aufgebaut. Ausgehend von Levoglucosenon (**144**) wurde eine Gesamtausbeute von 9% erzielt. Die vorgestellte Synthese ist kürzer und effizienter als die beiden bekannten Synthesen von KIRSCH^[132] und NANDA.^[136] Es ist zudem die erste Ringschlussreaktion zu einem Makrolid durch WITTIG-

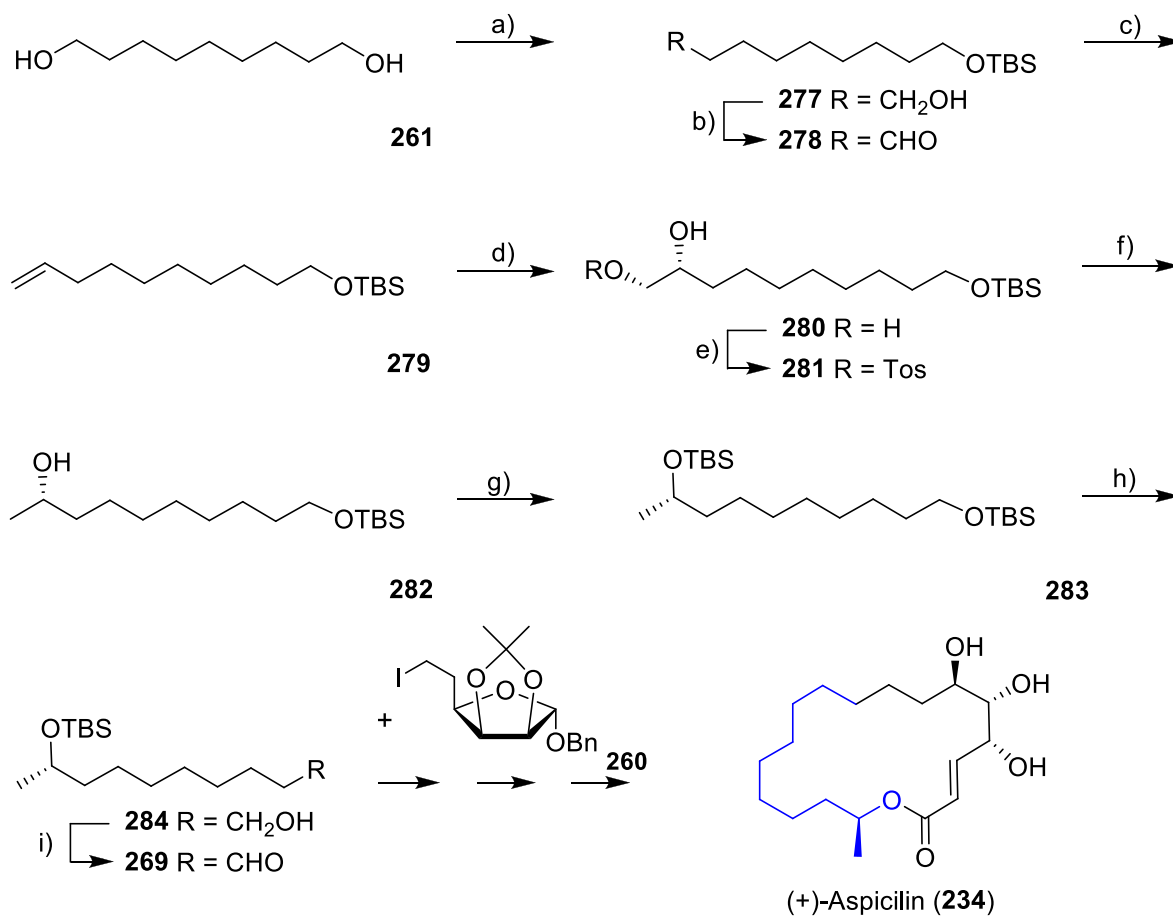
Reaktion eines stabilisierten Phosphorylids mit ω -Halbacetal. In ersten Biotests zeigte (+)-Chloriolid (**94**) moderate Aktivität gegen einige Humankrebszelllinien. Die IC_{50} -Werte (72 h) lagen zwischen 60 und 90 μM . Eine antibakterielle Aktivität gegen *E. coli* TolC Bakterien, konnte nicht festgestellt werden.

Die entwickelte Synthesemethodik sollte sich auf andere Makrolactone übertragen lassen. Das Grundgerüst, die Stereozentren sowie die Hydroxygruppen lassen sich einem frei wählbaren Zucker **228** entnehmen. Dieser wird durch einen entsprechenden Spacer **229** erweitert und schlussendlich über das entsprechende ω -Halbacetal-esterylid **230**, per WITTIG-Reaktion cyclisiert. Optional können die erhaltenen Makrolide noch mit einem beliebigen zweiten Zucker **232** glykosyliert werden. Das vorgestellte Verfahren bietet so schnellen Zugang zu strukturell flexiblen Makroliden. Dies ist aufgrund immer weiter zunehmender bakterieller Resistenzen von großer Bedeutung.



Schema 94: Erarbeitetes Baukastenprinzip zur Synthese von Makroliden

Das neue Synthesekonzept wurde schließlich noch auf Übertragbarkeit auf das 18-gliedrige Macrolid (+)-Aspicilin (**234**) getestet. Die Synthese des Spacers **269** konnte dabei auch schon abgeschlossen werden. Dazu wurde zunächst Nonan-1,9-diol (**261**) mono TBS-geschützt und die verbliebene freie Hydroxygruppe oxidiert. WITTIG-Reaktion des Aldehyds **278** mit $\text{H}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ lieferte Olefin **279**, welches nach SHARPLESS asymmetrisch dihydroxyliert wurde. Die überflüssige Hydroxygruppe des Diols **280** wurde im Folgenden entfernt und durch Schutzgruppen-Manipulation und Oxidation der gewünschte Aldehyd **269** erhalten. Die Synthese des Spacers **269** konnte über 9 Stufen mit einer Ausbeute von 5% abgeschlossen werden. Der benötigte Zuckerbaustein sollte in Anlehnung an die Synthese von QUINCKERT^[264] schnell zugänglich sein.

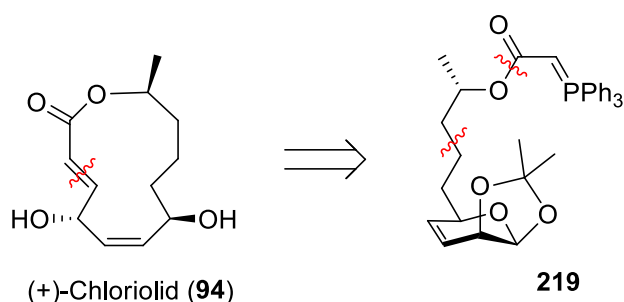


Schema 95: Synthese von Spacer **269** und Vorschlag zur Synthese von (+)-Aspicilin (**234**)

Reagenzien und Bedingungen: (a) TBSCl, NaH, THF, RT, 2 h, 72%; (b) PCC, Al₂O₃, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 82%; (c) CH₃PPh₃Br, *n*-BuLi, THF, -78 °C → RT, 23 h, 73%; (d) AD-mix β, Methansulfonamid, *t*-BuOH/H₂O, 0 °C, 22 h, 100%; (e) *p*-TosCl, NEt₃, Bu₂SnO, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 24 h, 74%; (f) LiAlH₄, THF, 0 °C → RT, 2 h, 92%; (g) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 24 h, 99%; (h) HF/Pyridin, THF, RT, 2 h, 49%; (i) PCC, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 38%.

SUMMARY

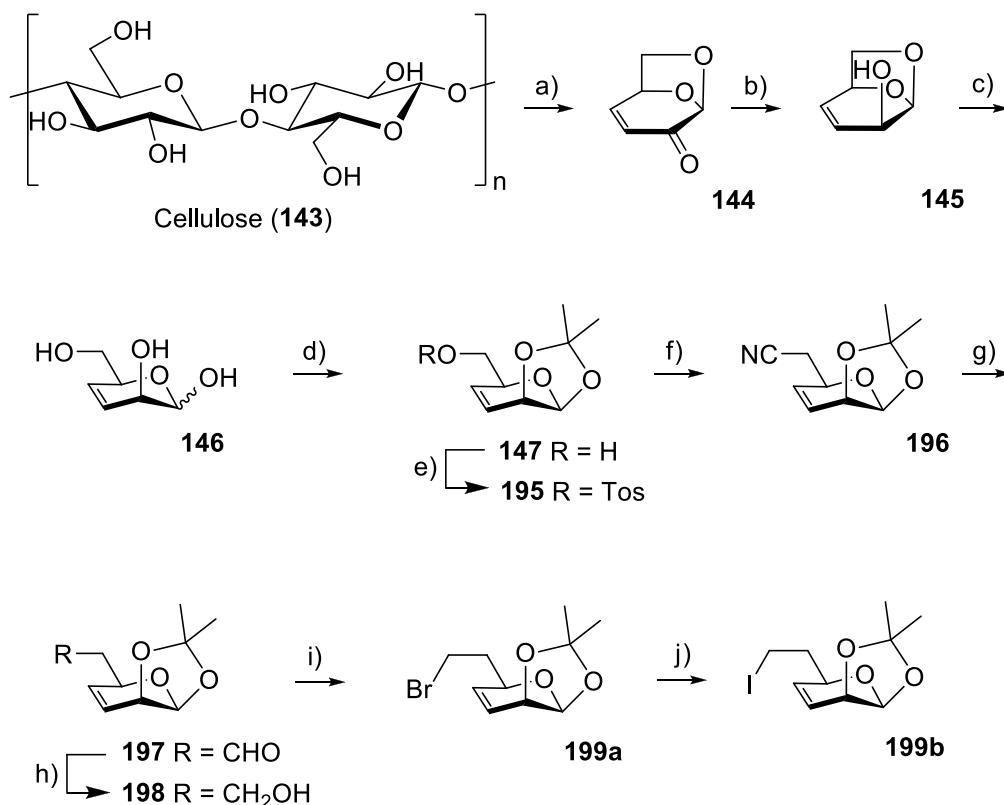
A crucial objective of the work presented herein was an efficient new total synthesis of (+)-chloriolide (**94**). The 12-membered macrocycle was first obtained by fermentation of *chloridium virescens* var. *chlamydosporum* by J. B. GLOER.^[122] The macrocycle of (+)-chloriolide (**94**) should be closed via an intramolecular WITTIG-Olefination of an ω -hemiacetal-phosphoniumylid. The precursor **219** should be built up out of two building-blocks, a C-7- and C-3-unit.



Schema 96: retrosynthetic approach

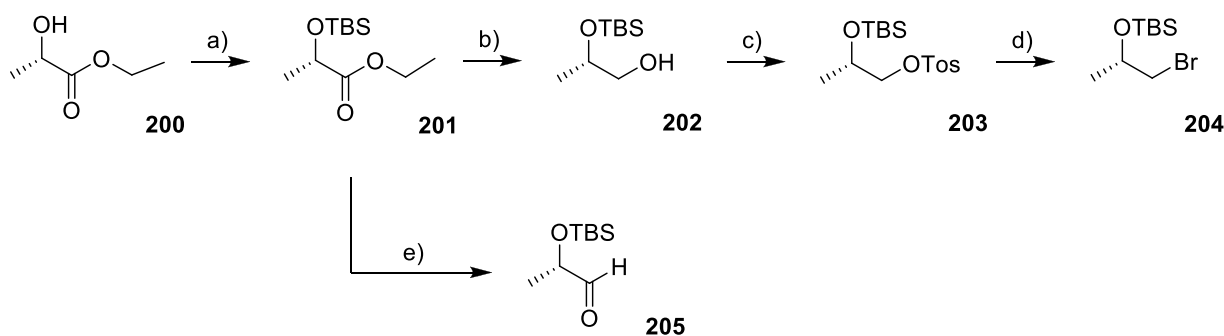
For the preparation of the C-7-building-block, levoglucosenone (**144**) was obtained by pyrolysis of cellulose (**143**). A stereoselective reduction of the carbonyl group afforded alcohol **145**, which has already got two of the three existing stereocenters in the target molecule and the Z-double bond. After hydrolysis of **145** to give triol **146**, acetonide protection enabled selective tosylation of the primary hydroxy group. **195** was converted into the corresponding nitrile and then reduced to alcohol **198**. Bromination and the subsequent reaction with NaI led to building-block **199b**.

Starting from (L)-ethyl lactate (**200**), the C-3-building-block was synthesised. Therefore the free hydroxy group of (L)-ethyl lactate (**200**) was protected as a TBS-ether and then reduced to alcohol **202**. This was tosylated to **203** and transferred to bromide **204** by FINKELSTEIN-reaction. Alternatively, the C-3-building-block could also be built up as aldehyde **205** starting from ester **201**.



Scheme 97: Synthesis of C-7-building-block **199b** out of cellulose (**143**)

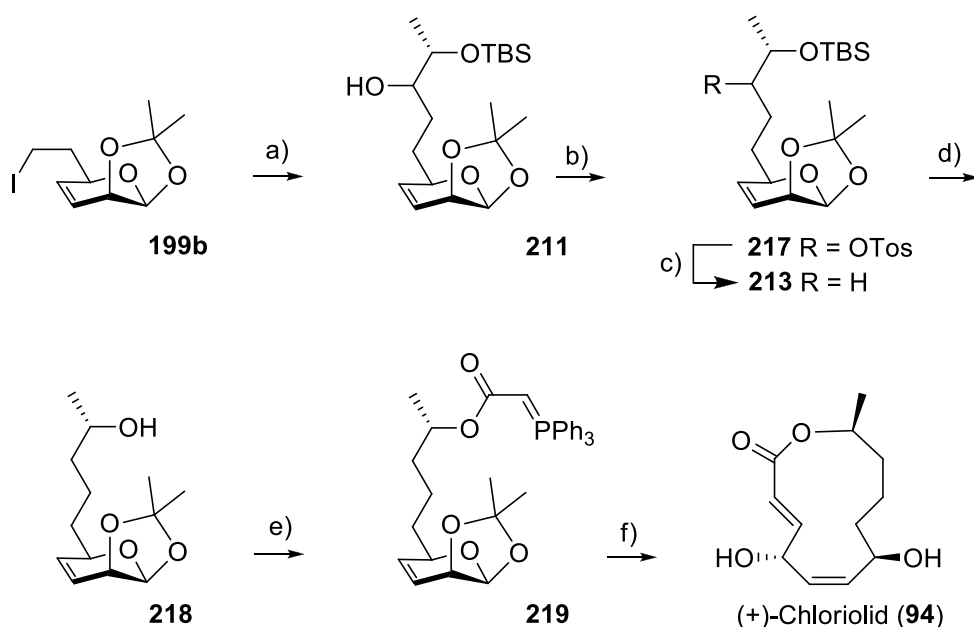
Reagents and conditions: (a) H₃PO₄, ca. 500 °C, 2%; (b) NaBH₄, H₂O, rt, 5 min, 84%; (c) 0.35 N HCl, H₂O/dioxane, 100 °C, 1,5 h; (d) *p*-TosOH, 2,2-dimethoxypropane, acetone, rt, 3 h, 60% (2 steps) (e) *p*-TosCl, CH₂Cl₂/pyridine, rt, 24 h, 90%; (f) NaCN, DMF, 60 °C, 22 h, 87%; (g) Dibal-H, CH₂Cl₂, -65 °C → -40 °C, 1.5 h, 86%; (h) NaBH₄, EtOH, 0 °C, 1 h, 98%; (i) CBr₄, PPh₃, THF, 0 °C → rt, 24 h, 83%. (j) NaI, acetone, rt, 60 °C, 2 h, 98%.



Scheme 98: Synthesis of C-3-building-blocks **204** and **205**

Reagents and conditions: (a) TBSCl, imidazole, rt, 6 h, 99%; (b) Dibal-H, CH₂Cl₂, rt, 3,5 h, 78%; (c) *p*-TosCl, pyridine, 0 °C, 22 h, 82%; (d) LiBr, THF, 66 °C, 48 h, 63%; (e) Dibal-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 45 min, 87%.

The coupling of the two blocks turned out to be very problematic. It could neither be accomplished copper-catalysed by GRIGNARD-reagents or cyanocuprates nor by WITTIG-reaction. Finally, the reaction of the lithiated iodide **199b** with aldehyde **205** led to the desired coupling product **211**. The surplus hydroxygroup of alcohol **211** was tosylated and reduced to the desired compound **213**. The cleavage of the TBS ether **213** was achieved with TBAF. Afterwards the addition of alcohol **218** to Ph_3PCCO resulted in the formation of phosphorane **219**. For the final ring closure the existing acetonide protecting group was removed under acidic conditions and finally the ylide-moiety was restored with base. Spontaneous WITTIG-reaction afforded the desired natural product **94** in 65% yield.



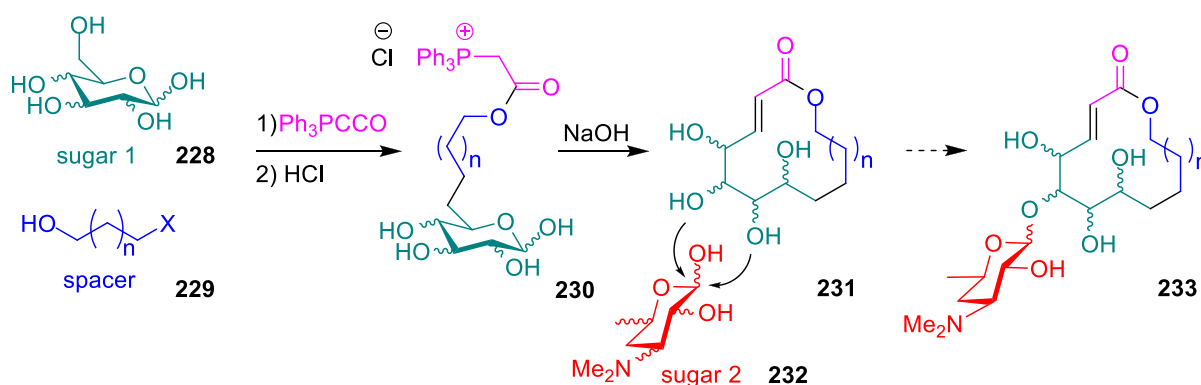
Schema 99: Coupling of building-blocks and further synthesis towards (+)-chloriolide (**94**)

Reagents and conditions: (a) $t\text{-BuLi}$, Et_2O , -78°C ; **205**, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 5 h, 75%; (b) $p\text{-TosCl}$, CH_2Cl_2 , DMAP, 60°C , 2 d, 77%; (c) LiAlH_4 , THF, 75°C , 3.5 h, 85%; (d) TBAF, THF, rt, 20 h, 100%; (e) Ph_3PCCO , toluene, 110°C , 1 h, 100%; (f) i) HCl (0.15 M), THF, rt, 20 h; ii) NaOH (0.25 M), CH_2Cl_2 , rt, 1 h, 65%.

(+)-chloriolide (**94**) has been built up over 17 steps from cellulose (**143**). Starting from levoglucosenone (**144**) a total yield of 9% was achieved. The proposed synthesis is shorter and more efficient than the two known ones of KIRSCH^[132] and NANDA.^[136] It is also the first synthesis ever of a macrolide by a ring-closing intramolecular WITTIG-olefination of a stabilized phosphorus ylide bearing a ω -hemiacetal. In first bioassays (+)-chloriolide (**94**) showed moderate activity against some human cancer cell lines, with IC_{50} (72 h)

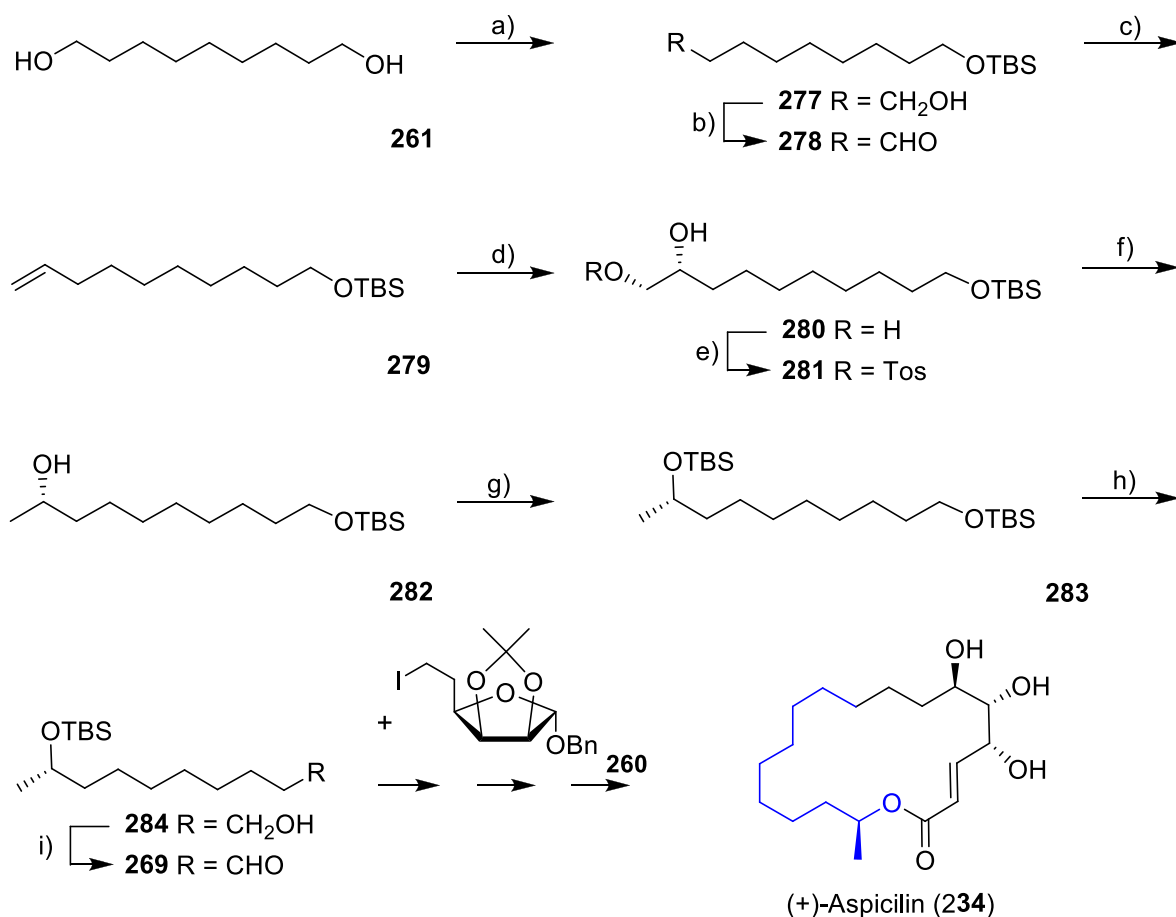
concentrations ranging from 50 to 90 μM . An antibacterial activity against *E. coli* TolC could not be detected.

The developed synthetic methodology should be transferable to many other macrolactones. The basic structure, the stereocenters and the hydroxy groups can be found in a freely selectable sugar **228**. This is extended by an appropriate spacer **229** and finally macrocyclization is done via the corresponding ω -hemiacetal esterylid **230** by WITTIG-reaction. The obtained macrolides may also be glycosylated with a free selectable second sugar **232**. So the presented methodology provides quick access to structurally flexible macrolides. This is of great importance, especially due to the continued increase in bacterial resistances.



Schema 100: Acquired modular principle for the synthesis of macrolides

The new synthetic concept was finally tested on transferability to the 18-membered macrolide (+)-aspicilin (**234**). The synthesis of the spacer **269** could already be completed. Therefore nonane-1,9-diol (**261**) was first mono TBS-protected and the remaining free hydroxyl group was oxidized to aldehyde **278**. WITTIG-reaction of this aldehyde with $\text{H}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ afforded olefin **279**, which was asymmetrically dihydroxylated. The surplus hydroxygroup of diol **280** was removed and the desired aldehyde **269** was obtained after protecting group manipulations and oxidation. The synthesis of the spacer **269** was completed in 9 steps with a yield of 5%. The remaining sugar unit should be accesable, based on the work of QUINCKERT.^[264]



Schema 101: Synthesis of spacer **269** and proposal for the synthesis of (+)-aspicilin (**234**)

Reagents and conditions: (a) TBSCl, NaH, THF, rt, 2 h, 72%; (b) PCC, Al₂O₃, CH₂Cl₂, rt, 3 h, 82%; (c) CH₃PPh₃Br, *n*-BuLi, THF, -78 °C → rt, 23 h, 73%; (d) AD-mix β, methansulfonamide, *t*-BuOH/H₂O, 0 °C, 22 h, 100%; (e) *p*-TosCl, NEt₃, Bu₂SnO, CH₂Cl₂, 0 °C → rt, 24 h, 74%; (f) LiAlH₄, THF, 0 °C → rt, 2 h, 92%; (g) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, 0 °C → rt, 24 h, 99%; (h) HF/pyridine, THF, rt, 2 h, 49%; (i) PCC, CH₂Cl₂, rt, 1 h, 38%.

C EXPERIMENTELLER TEIL

9. MATERIALIEN UND METHODEN

Sämtliche Reaktionen bei denen die Verwendung absoluter Lösungsmittel oder Luftausschluss notwendig war wurden unter über KOH und Molsieb getrocknetem Argon 4.8 durchgeführt. Andernfalls wurde mit Lösungsmitteln des Reinheitsgrads p.a. und ohne Schutzgas-Technik gearbeitet.

Lösungsmittel: Alle verwendeten technischen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Lösungsmittel vom Reinheitsgrad p.a. wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Zur Absolutierung wurden die verschiedenen Lösungsmittel mit folgenden Trockenmitteln unter Argon-Atmosphäre destilliert. THF und Et₂O wurden über CaH₂ vorgetrocknet und anschließend über Natriumdraht/Benzophenon absolutiert. DMF, Chloroform, NMP und Pyridin über CaH₂ sowie CH₂Cl₂ über P₂O₅ getrocknet.

Chemikalien: Alle kommerziell erworbenen Chemikalien stammen von den Firmen *ABCR*, *Acros*, *Aldrich*, *Alfa Aesar*, *Fluka* und *Merck*. Sie wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. PHB wurde von der Firma *Biomer* bezogen.

Dünnschichtchromatographie: Für dünnenschichtchromatographische Analysen wurden DC-Aluminiumplatten 60 F₂₅₄ der Firma Merck verwendet. Zur Detektion wurde UV Licht ($\lambda = 254$ nm bzw. 360 nm) und Cer(IV)molybdat und KMnO₄ als Färbereagenz verwendet.

Säulenchromatographie: Zur Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase entweder MN Kieselgel 60 der Korngröße 63–200 μm , 40–63 μm oder 25–40 μm der Firma *Machery-Nagel* verwendet.

NMR-Spektroskopie: NMR-Spektren wurden an einem *Bruker DRX 300* bzw. *DRX 500* aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden CDCl₃ ($\delta = 7.26$; 77.0 ppm) und Aceton-d₆ ($\delta =$

2.09; 30.6 ppm) verwendet. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind relativ zum Lösungsmittelsignal in [ppm] angegeben. Die Kopplungskonstanten J sind in [Hz] angegeben. Für die Auswertung der ^1H NMR Daten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = dupliziertes Dublett, t = Triplett, q = Quartett, hept = Heptett, m = Multiplett. Eine genaue Zuordnung der Signale erfolgte durch zusätzliche Standard 2D-Experimente (HSQC, HMBC, H,H-COSY).

IR-Spektroskopie: IR-Spektren wurden mit einem *Spectrum One* FT-IR-Spektrometer der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Die Absorptionen sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben. Für die Intensität der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: vs = very strong, s = strong, m = medium, w = weak und eventuell mit dem Zusatz br = broad ergänzt.

Massenspektrometrie: Massenspektren wurden an einem *Finnigan MAT 8500* mit Datensystem *MAT SS 300*, Ionisierungsenergie 70 eV gemessen. Die Proben wurden via Direkteinlass oder GC eingebracht. Die Intensitäten der Signale sind bezogen auf den Basis-Peak (100%) in Prozent angegeben. HR-ESI-MS Analysen wurden von der Analytik-Abteilung der Universität Stuttgart mit einem UPLC/Q-TOF MS der Firma Bruker durchgeführt.

Gaschromatographie: Für die Gaschromatographie wurde ein *Carlo Erba HRGC 5160* mit DB-5 Silicasäule ($l = 30$ m und $\varnothing = 0.32$ mm; J&W Scientific) verwendet.

Drehwerte: Drehwerte wurden in Chloroform und den angegebenen Konzentrationen an einem *Perkin Elmer 343 Polarimeter* bei 589 nm bestimmt.

Schmelzpunktbestimmung: Schmelzpunkte wurden mit einem *Büchi Melting Point M-565* bestimmt.

Mikrowellenreaktionen: Sämtliche Mikrowellenreaktionen wurden in einer *CEM Discover* Mikrowelle durchgeführt.

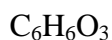
10. (+)-CHLORIOLID

10.1 Synthese des C-6-Zuckerbausteins

10.1.1 Levoglucosenon (144)

970 g (5,98 mol) Cellulose (**143**) wurden in THF suspendiert und 48,5 g H_3PO_4 zugegeben. Es wurde für eine Stunde gerührt und dann das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand (jeweils ca. 35 g) wurde unter vermindertem Druck mit einer Heatgun bei ca. 500 °C pyrolysiert. Die gesammelten Pyrolysate wurden mit EtOAc extrahiert und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt per Mikrodestillation aufgereinigt (6 mbar, 110 °C). Es wurden 16,5 g (131 mmol) eines gelben Öls erhalten.

Produkt: Levoglucosenon



$M = 126,11 \text{ g/mol}$

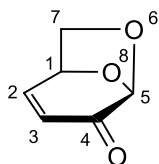
$R_f = 0,17$ ($n\text{-Hex/TBME} = 1:1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -407^\circ$ ($c = 3$, CH_3Cl)

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -435^\circ$ (CH_3Cl)^[280]

$[\alpha]_{\text{D}} = -460^\circ$ (CH_3Cl)^[154]

Ausbeute: 16,5 g (131 mmol) 2%



144

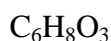
IR (ν (cm^{-1})): 2966 (w), 2899 (w), 1716 (s), 1694 (vs), 1605 (w), 1474 (w), 1378 (m), 1347 (w), 1299 (w), 1255 (m), 1186 (w), 1137 (w), 1003 (vs), 1062 (m), 1020 (m), 969 (s), 888 (vs), 853 (m), 828 (vs), 760 (m), 706 (m).

¹H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 3.59 (d, ² J _{HH} = 6.9 Hz, 1H, H-7a), 3.72 (dd, ² J _{HH} = 6.9 Hz, ³ J _{HH} = 4.7 Hz, 1H, H-7b), 4.89 (dt, ³ J _{HH} = 4.7 Hz, ³ J _{HH} = 0.6 Hz, 1H, H-1), 5.15 (d, ⁴ J _{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-5), 5.93 (dd, ³ J _{HH} = 10.0 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-3), 7.18 (dd, ³ J _{HH} = 10.0 Hz, ³ J _{HH} = 4.7 Hz, 1H, H-2).
¹³C-NMR	(75.4 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 66.2 (C-7), 71.5 (C-1), 101.3 (C-5), 126.3 (C-3), 148.3 (C-2), 188.7 (C-4).
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 126 (1) [M ⁺], 98 (100) [M ⁺ -CO], 96 (83) [M ⁺ -CH ₂ O], 81 (35), 70 (49), 68 (49) [C ₄ H ₄ O ⁺], 53 (85).

10.1.2 (1*S*,4*S*,5*R*)-6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-ol (**145**)

Zu einer Lösung von 16,2 g (128 mmol) Levoglucosenon (**144**) in 230 mL Wasser wurden 8,05 g (212 mmol) NaBH₄ gegeben. Nach 5 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit 4 mL Aceton abgebrochen. Der Ansatz wurde fünfmal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 1:1) und es wurden 13.80 g Alkohol **145** (107,7 mmol) in Form von weißen Kristallen erhalten.

Produkt: (1*S*,4*S*,5*R*)-6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-ol



M = 128,13 g/mol

R_f = 0,36 (*n*-Hex/EtOAc = 1:1)

[α]_D²⁴ = −30° (c = 1, CH₃Cl)

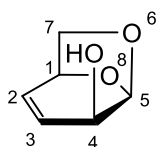
Lit.: [α]_D = −30°^[156]

[α]_D = −35° (c = 1, CH₃Cl)^[281]

Smp.: 66 °C

Lit.: 65,0 °C–66,5 °C^[281]

Ausbeute: 13,8 g (108 mmol) 84%

**145**

- IR** (v (cm⁻¹)): 3400 (m, br), 2955 (w), 2892 (w), 1637 (w, br), 1401 (m), 1347 (m), 1246 (w), 1164 (m), 1121 (s), 1064 (s), 1041 (vs), 976 (s), 921 (m), 881 (s), 858 (m), 818 (vs), 799 (s), 725 (s), 669 (m).
- ¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 2.43 (d, ³J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, 4-OH), 3.64–3.70 (m, 1H, H-7a), 3.75–3.78 (m, 1H, H-7b), 4.26 (d, ³J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, H-4), 4.58 (t, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-1), 5.44 (t, ³J_{HH} = 2.4 Hz, 1H, H-5), 5.63 (td, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, 1H, H-3), 6.04 (dd, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ⁴J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-2).
- ¹³C-NMR** (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 65.7 (C-4), 70.5 (C-7), 71.0 (C-1), 101.2 (C-5), 129.0 (C-3), 130.5 (C-2).
- MS** (EI, 70eV); m/z (%): 128 (1) [M⁺], 97 (13) [M⁺–CH₂O], 81 (100) [C₅H₅O⁺], 69 (10) [C₄H₅O⁺], 54 (48), 53 (42).

10.1.3 ((3a*S*,5*S*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-5-yl)methanol (**147**)

Eine Lösung von 13,1 g (102 mmol) Alkohol **145** in 125 mL Dioxan und 250 mL 0,35 M HCl wurde für 1,5 Stunden auf 100 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde im Anschluss auf Raumtemperatur abgekühlt und mit NEt₃ neutralisiert. Die Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand in Aceton gelöst. Die ausgefallenen Ammoniumsalze wurden im Anschluss abfiltriert. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt (Triol **146**) wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 15,0 g (102 mmol) eines gelben Öls erhalten. Dieses wurde in 120 mL Aceton gelöst und es wurden 57,5 mL (463 mmol) 2,2-Dimethoxypropan sowie 1,96 g (10,3 mmol) *p*-TosOH zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt per Säulenchromatographie aufgereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 1:1). Es wurden 11,4 g (61,4 mmol) eines gelben Öls erhalten.

Produkt: ((3a*S*,5*S*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo
[4,5-*b*]pyran-5-yl)methanol

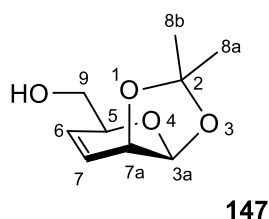
$C_9H_{14}O_4$

$M = 186,21 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,37$ (*n*-Hex/EtOAc = 1:1)

$[\alpha]_D^{24} = +39^\circ$ ($c = 2$, CH_3Cl)

Ausbeute: 11,4 g (64,4 mmol) 60% (über 2 Stufen)



IR (ν (cm^{-1})): 3457 (w, br), 2986 (w), 2889 (w), 1678 (w), 1458 (w), 1371 (m), 1316 (m), 1223 (s), 1186 (m), 1163 (m), 1129 (m), 1066 (vs), 1043 (vs), 981 (m), 882 (s), 861 (s), 822 (m), 766 (m), 726 (m).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 1.37 (s, 3H, H-8a), 1.51 (s, 3H, H-8b), 2.75 (s, 1H, 9-OH), 3.57–3.73 (m, 2H, H-9), 4.14–4.24 (m, 2H, H-5, H-7a), 5.24 (d, $^3J_{HH} = 3.0$ Hz, 1H, H-3a), 5.94 (d, $^3J_{HH} = 10.3$ Hz 1H, H-7), 5.99–6.10 (m, 1H, H-6).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 26.4 (C-8a), 28.4 (C-8b), 64.6 (C-9), 70.3 (C-7a), 73.2 (C-5), 96.9 (C-3a), 111.5 (C-2), 123.9 (C-7), 131.8 (C-6).

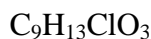
MS (EI, 70eV); m/z (%): 171 (28) [$M^+ - CH_3$], 155 (23) [$M^+ - CH_2OH$], 111 (31) [$M^+ - C_3H_6O_2$], 98 (49), 83 (52), 69 (59), 59 (100) [$C_3H_7O^+$].

HRMS (ESI): m/z [$M+Na$] $^+$ berechnet für $C_9H_{14}NaO_4^+$: 209.0784 g/mol, gefunden: 209.0783 g/mol.

10.1.4 (3a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(Chloromethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran (148a)

549 mg (2,95 mmol) Alkohol **147** und 852 mg (3,25 mmol) Triphenylphosphin wurden in 15 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst und für 20 h auf 85 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und das erhaltene Rohprodukt per Säulenchromatographie über Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Diethylether = 2:1) aufgereinigt.

Produkt: (3a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(Chloromethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran

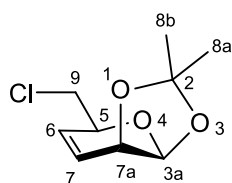


$$M = 204,65 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,37 \text{ (} n\text{-Hex/Et}_2\text{O} = 2:1 \text{)}$$

$$[\alpha]_D^{24} = +20^\circ \text{ (} c = 1, \text{CH}_3\text{Cl)}$$

Ausbeute: 0,41 g (2,02 mmol) 62%



148a

IR (ν (cm⁻¹)): 2986 (w), 2935 (w), 1435 (w), 1381 (m), 1370 (m), 1303 (w), 1226 (s), 1189 (w), 1163 (m), 1129 (m), 1071 (vs), 1053 (vs), 1004 (m), 883 (s), 865 (s), 766 (w), 745 (m), 713 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.38 (s, 3H, H-8a), 1.53 (s, 3H, H-8b), 3.53 (dd, ²*J*_{HH} = 11.0 Hz, ³*J*_{HH} = 6.5 Hz 1H, H-9a), 3.65 (dd, ²*J*_{HH} = 11.0 Hz, ³*J*_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-9b), 4.19–4.22 (m, 1H, H-7a), 4.26–4.33 (m, 1H, H-5), 5.25 (d, ³*J*_{HH} = 3.1 Hz, 1H, H-3a), 6.04–6.10 (m, 2H, H-6, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 26.5 (C-8a), 28.4 (C-8b), 45.4 (C-9), 70.2 (C-7a), 71.9 (C-5), 97.0 (C-3a), 112.1 (C-2), 124.1 (C-7), 131.6 (C-6).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 189 (98) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 155 (22) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$], 147 (31) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{ClO}_2^+$], 129 (35) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3^+$], 123 (53) [$\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_3^+$], 118 (34), 97 (73) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}^+$], 83 (66), 59 (100) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$].

10.1.5 (3a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(Bromomethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran (148b)

279 mg (1,50 mmol) Alkohol **147** wurden in 20 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dem wurden 597 mg (1,80 mmol) Tetrabromkohlenstoff und 472 mg (1,80 mmol) Triphenylphosphin zugesetzt. Der Ansatz wurde für 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Anschluss filtriert und das erhaltene Rohprodukt per Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Diethylether = 2:1) aufgereinigt.

Produkt: (3a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(Bromomethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran

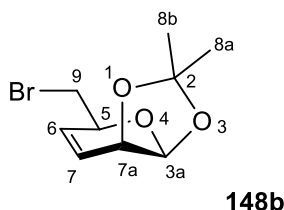
$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}_3$

$M = 248,00 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,67$ (*n*-Hex/ Et_2O = 2:1)

$[\alpha]_D^{24} = +59^\circ$ ($c = 1$, CH_3Cl)

Ausbeute: 0,34 g (1,36 mmol) 91%



IR	(ν (cm^{-1})): 2985 (w), 2935 (w), 1741 (s), 1381 (m), 1321 (w), 1293 (w), 1226 (s), 1162 (m), 1128 (m), 1072 (vs), 1053 (vs), 1001 (m), 883 (s), 865 (s), 807 (w), 710 (w), 671 (w).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.39 (s, 3H, H-8a), 1.55 (s, 3H, H-8b), 3.42 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 1H, H-9a), 3.50 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, 1H, H-9b), 4.19–4.22 (m, 1H, H-7a), 4.31–4.37 (m, 1H, H-5), 5.27 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz 1H, H-3a), 6.06–6.10 (m, 2H, H-6, H-7).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 26.5 (C-8a), 28.4 (C-8b), 33.6 (C-9), 70.2 (C-7a), 71.4 (C-5), 97.0 (C-3a), 112.2 (C-2), 124.1 (C-7), 132.3 (C-6).
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 233 (13) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 173 (20) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}^+$], 155 (45) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Br}$], 126 (10), 111 (20), 81 (52) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}^+$], 72 (54), 59 (100) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$].

10.1.6 (3*S*,6*S*)-6-(Chloromethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2,3-diol (149a)

370 mg (1,81 mmol) Acetonid **148a** wurden in 5,5 mL Methanol gelöst und 38 mg des Ionentauschers Amberlyst-15 zugegeben. Es wurde für 38 h bei RT gerührt. Der Ionentauscher wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 280 mg (1,70 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (3*S*,6*S*)-6-(Chloromethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2,3-diol

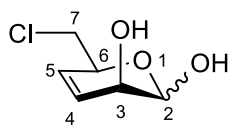


$M = 164,59$ g/mol

$R_f = 0,46$ (EtOAc/*n*-Hex = 2:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +64^\circ$ ($c = 1$, CH_3Cl)

Ausbeute: 280 mg (1,70 mmol) 94%

**149a**

α - und β -Anomer im Verhältnis von 1:2

IR (ν (cm^{-1})): 3376 (m, br), 2920 (w, br), 1629 (w), 1427 (m), 1373 (m), 1313 (w), 1253 (m), 1186 (w), 1145 (m), 1036 (vs), 993 (m), 878 (m), 806 (w), 722 (m).

α -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 3.58–3.64 (m, 2H, H-7), 3.82–3.89 (m, 1H, H-3), 4.53–4.60 (m, 1H, H-6), 5.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 5.80–5.93 (m, 1H, H-5), 5.96–6.10 (m, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 45.9 (C-7), 63.4 (C-3), 68.7 (C-6), 94.1 (C-2), 126.6 (C-4), 128.7 (C-5).

β -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 3.58–3.64 (m, 2H, H-7), 3.82–3.89 (m, 1H, H-3), 4.41–4.48 (m, 1H, H-6), 4.82 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, H-2), , 5.80–5.93 (m, 1H, H-5), 5.96–6.10 (m, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 46.1 (C-7), 64.4 (C-3), 73.8 (C-6), 92.9 (C-2), 127.7 (C-4), 130.6 (C-5).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 147 (4) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 129 (3) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 120 (5), 118 (12), 97 (5) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2^+$], 83 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+$], 55 (33) [$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+$].

10.1.7 (3*S*,6*S*)-6-(Bromomethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2,3-diol (149b)

159 mg (0,64 mmol) Acetonid **148b** wurden in 4 mL Methanol gelöst und 9 mg des Ionentauschers Amberlyst-15 zugegeben. Es wurde für 38 h bei RT gerührt. Der Ionentauscher wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 132 mg (0,63 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (3*S*,6*S*)-6-(Bromomethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2,3-diol

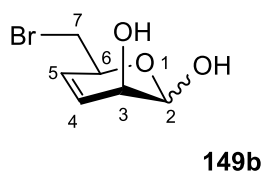


$M = 209,04 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,11$ (*n*-Hex/EtOAc = 2:1)

$[\alpha]_D^{24} = +38^\circ$ ($c = 0,1$, CH_3Cl)

Ausbeute: 132mg (0,63 mmol) 98%



α - und β -Anomer im Verhältnis von 1:2

IR (ν (cm^{-1})): 3369 (m, br), 2958 (w, br), 1737 (w), 1430 (m), 1229 (m), 1032 (vs), 981 (m), 878 (m), 807 (m), 732 (w).

α -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 3.36–3.60 (m, 2H, H-7), 3.82–3.89 (m, 1H, H-3), 4.57–4.67 (m, 1H, H-6), 5.25 (s, 1H, H-2), 5.80–5.93 (m, 1H, H-5), 6.02–6.20 (m, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 34.9 (C-7), 63.5 (C-3), 67.6 (C-6), 94.5 (C-2), 125.5 (C-4), 129.8 (C-5).

β -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 3.36–3.60 (m, 2H, H-7), 3.82–3.89 (m, 1H, H-3), 4.48–4.56 (m, 1H, H-6), 4.82 (s, 1H, H-2), 5.80–5.93 (m, 1H, H-5), 6.02–6.20 (m, 1H, H-4).

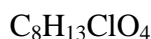
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 35.3 (C-7), 63.9 (C-3), 73.0 (C-6), 92.7 (C-2), 127.8 (C-4), 131.9 (C-5).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 208 (5) $[\text{M}^+]$, 191 (14) $[\text{M}^+-\text{OH}]$, 155 (10), 121 (34), 116 (12) $[\text{M}^+-\text{CH}_2\text{Br}]$, 91 (100), 83 (92) $[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+]$, 56 (33) $[\text{C}_3\text{H}_4\text{O}^+]$.

10.1.8 (1*S*,4*S*,*Z*)-5-Chloro-1-(1,3-dioxolan-2-yl)pent-2-en-1,4-diol (150a)

281 mg (1,71 mmol) **149a** wurden in 15 mL Benzol gelöst und 0,48 mL (8,51 mmol) Ethylenglykol sowie 22,3 mg (0,13 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Es wurde unter der Zuhilfenahme eines Wasserabscheiders für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: EtOAc/*n*-Hexan = 2:1).

Produkt: (1*S*,4*S*,*Z*)-5-Chloro-1-(1,3-dioxolan-2-yl)pent-2-en-1,4-diol

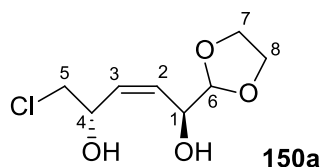


$M = 208,64 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,21$ (EtOAc/*n*-Hex = 2:1)

$[\alpha]_D^{24} = 60^\circ$ ($c = 0,5$, CH_3Cl)

Ausbeute: 180 mg (0,86 mmol) 51%



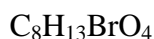
IR (ν (cm^{-1})): 3370 (m, br), 2921 (w, br), 1437 (w), 1253 (w), 1123 (s), 1059 (vs), 1035 (vs), 994 (s), 924 (w), 884 (w), 860 (w), 801 (w), 754 (m), 724 (m), 695 (w), 674 (w).

¹H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 2.83 (s, br, 2H, 1-OH, 4-OH), 3.57–3.89 (m, 7H, H-4, H-5, H-7, H-8), 4.41–4.48 (m, 1H, H-1), 4.85 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 1H, H-6), 5.83 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, 1H, H-3), 5.97–6.04 (m, 1H, H-2).
¹³C-NMR	(75.4 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 45.9 (C-5), 61.6 (C-7), 63.9 (C-4), 68.8 (C-1), 70.2 (C-8), 100.4 (C-6), 127.1 (C-2), 128.5 (C-3).
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 208 (1) [M ⁺], 149 (5), 147 (12) [C ₆ H ₈ ClO ₂ ⁺], 118 (22) [C ₅ H ₇ ClO ⁺], 83 (100) [C ₅ H ₇ O ⁺], 65 (10) [C ₅ H ₅ ⁺].

10.1.9 (1*S*,4*S*,*Z*)-5-Bromo-1-(1,3-dioxolan-2-yl)pent-2-en-1,4-diol (150b)

115 mg (0,55 mmol) **149b** wurden in 10 mL Benzol gelöst und 0,15 mL (2,73 mmol) Ethylenglykol sowie 8,61 mg (0,05 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Es wurde unter der Zuhilfenahme eines Wasserabscheiders für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: EtOAc / *n*-Hexan = 2/1).

Produkt: (1*S*,4*S*,*Z*)-5-Bromo-1-(1,3-dioxolan-2-yl)pent-2-en-1,4-diol

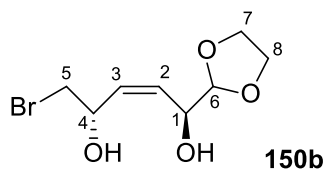


$$M = 253,09 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,19 \text{ (EtOAc}/n\text{-Hex} = 2:1)$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +59^\circ \text{ (c} = 0,2, \text{CH}_3\text{Cl)}$$

Ausbeute: 52,8 mg (0,21 mmol) 38%



IR	(ν (cm^{-1})): 3368 (m, br), 2921 (w, br), 1125 (s), 1056 (vs), 1027 (vs), 994 (s), 924 (w), 882 (w), 793 (w), 737 (w).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 2.35–2.43 (m, 2H, 1-OH, 4-OH), 3.42–3.58 (m, 2H, H-5), 3.61–3.93 (m, 5H, H-4, H-7, H-8), 4.43–4.50 (m, 1H, H-1), 4.89 (s, 1H, H-6), 5.81 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, 1H, H-3), 6.01–6.09 (m, 1H, H-2).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 34.9 (C-5), 61.7 (C-7), 63.6 (C-4), 67.9 (C-1), 70.2 (C-8), 100.5 (C-6), 126.9 (C-2), 129.4 (C-3).
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 252 (2) [M^+], 191 (13) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{BrO}_2^+$], 162 (12) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{BrO}^+$], 121 (6) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{BrO}^+$], 111 (7), 83 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+$], 65 (18) [C_5H_5^+], 45 (52).

10.1.10 *p*-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (285)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension, von 500 mg (12,5 mmol) NaH (60%ig) in 40 mL absolutem Ether, wurden langsam 6,21 mL (50,0 mmol) *p*-Methoxybenzylalkohol gelöst in 10 mL trockenem Ether getropft. Es wurde für 20 min bei RT gerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und 5,03 mL (50,0 mmol) Trichloracetonitril zugegeben. Es wurde für 2 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölig braune Rückstand wurde in 50 mL *n*-Hexan und 0,5 mL MeOH aufgenommen. Die klare *n*-Hexan Phase wurde vom unlöslichen Rückstand abdekantiert, nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels wurden 11,9 g (42,0 mmol) eines gelblichen Öls erhalten.

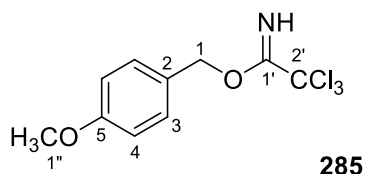
Produkt: *p*-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat



$M = 282,55$ g/mol

$R_f = 0,55$ (*c*-Hex/EtOAc = 4:1)

Ausbeute: 11,9 g (42,0 mmol) 84%



- IR** (v (cm⁻¹)): 3340 (w), 2956 (w), 2837 (w), 1661 (m), 1613 (m), 1586 (w), 1514 (s), 1463 (w), 1378 (w), 1300 (m), 1245 (s), 1175 (m), 1071 (s), 1033 (m), 975 (m), 926 (w), 818 (m), 792 (vs), 717 (w), 693 (w).
- ¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 3.79 (s, 3H, H-1''), 5.27 (s, 2H, H-1), 6.90 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-4), 7.37 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-3), 8.37 (s, br, 1H, NH).
- ¹³C-NMR** (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 55.2 (C-1''), 70.6 (C-1), 91.4 (C-2'), 113.8 (C-4), 127.4 (C-2), 129.6 (C-3), 159.6 (C-5), 162.5 (C-1').
- MS** (EI, 70eV); m/z (%): 283 (2) [M⁺], 281 (2) [M⁺], 246 (42) [M⁺-Cl], 121 (25) [M⁺-2Cl], 176 (17) [M⁺-3Cl], 168 (12), 143 (18) [C₂HCl₃N⁺], 121 (100) [C₈H₉O⁺], 77 (21).

10.1.11 2-((1S,4S,Z)-5-Chloro-1,4-bis(4-methoxybenzyloxy)pent-2-enyl)-1,3-dioxolan (172a)

90,0 mg (0,43 mmol) **150a** wurden in 9,5 mL CH₂Cl₂ gelöst. Dem wurden bei 0 °C 364 mg (1,29 mmol) des Imidats **285** und 27,0 mg (0,11 mmol) PPTS zugegeben. Es wurde für 40 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: EtOAc/*n*-Hexan = 1:2). Es wurden 180 mg (0,40 mmol) eines weißen kristallinen Feststoffs erhalten.

Produkt: 2-((1S,4S,Z)-5-Chloro-1,4-bis(4-methoxybenzyloxy)pent-2-enyl)-1,3-dioxolan

C₂₄H₂₉ClO₆

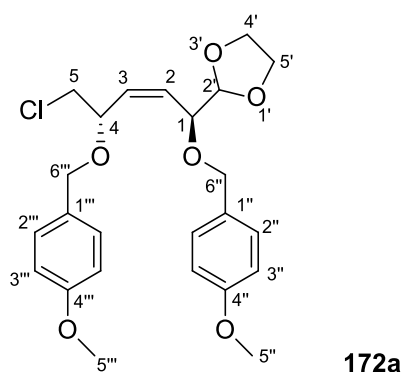
M = 448,94 g/mol

R_f = 0,64 (EtOAc/*n*-Hex = 1:2)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +28^{\circ} (c = 0,5, \text{CH}_3\text{Cl})$$

Smp.: 111,3 °C

Ausbeute: 180 mg (0,40 mmol) 92%



IR (ν (cm⁻¹)): 3370 (w), 3246 (w), 1732 (w), 1693 (m), 1613 (w), 1514 (w), 1384 (w), 1264 (s), 1109 (w), 895 (w), 834 (m), 733 (vs), 704 (s).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆); δ (ppm): 3.58–3.92 (m, 12H, H-4', H-5, H-5', H-5'', H-5'''), 4.36–4.60 (m, 6H, H-1, H-4, H-6'', H-6'''), 5.02 (s, 1H, H-2'), 5.89–5.97 (m, 1H, H-2), 6.00 (d, ³J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, H-3), 6.87 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 4H, H-3'', H-3'''), 7.26 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 4H, H-2'', H-2''').

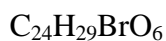
¹³C-NMR (75.4 MHz, Aceton-d₆); δ (ppm): 46.9 (C-5), 55.5 (C-5'), 55.5 (C-5'''), 68.0 (C-4'), 68.7 (C-4), 70.0 (C-5'), 70.8 (C-6'), 71.3 (C-1), 73.2 (C-6''), 99.7 (C-2'), 114.5 (C-3''), 114.5 (C-3'''), 125.7 (C-2), 130.0 (C-2''), 130.0 (C-2'''), 130.2 (C-3), 131.6 (C-1''), 131.7 (C-1'''), 160.2 (C-4''), 163.9 (C-4''').

MS (EI, 70eV); m/z (%): 448 (2) [M⁺], 327 (100) [M⁺–PMB], 241 (10), 206 (4), 193 (17), 191 (10) [C₈H₁₂ClO₃⁺], 181 (75), 137 (98) [PMBO⁺], 121 (97) [PMB⁺], 77 (55), 73 (25).

10.1.12 2-((1*S*,4*S*,*Z*)-5-Bromo-1,4-bis(4-methoxybenzyloxy)pent-2-enyl)-1,3-dioxolan (172b)

124 mg (0,49 mmol) **150b** wurden in 10 mL CH₂Cl₂ gelöst. Dem wurde bei 0 °C 0,418 g (1,48 mmol) des Imidats **285** und 30,2mg (0,12 mmol) PPTS zugegeben. Es wurde für 40 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: EtOAc/*n*-Hexan = 1:2). Es wurden 227 mg (0,46 mmol) **172b** erhalten.

Produkt: 2-((1*S*,4*S*,*Z*)-5-Bromo-1,4-bis(4-methoxybenzyloxy)pent-2-enyl)-1,3-dioxolan

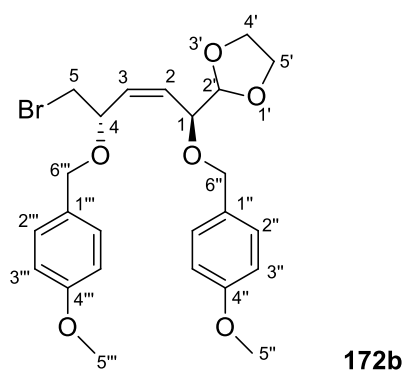


$M = 493,39 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,53$ (EtOAc/*n*-Hex = 1:2)

$[\alpha]_D^{24} = +24^\circ$ ($c = 0,2$, CH₃Cl)

Ausbeute: 227 mg (0,46 mmol) 95 %



IR (ν (cm⁻¹)): 3355 (w), 1732 (w), 1583 (w), 1422 (w), 1264 (s), 896 (w), 825 (w), 731 (vs), 703 (s).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆); δ (ppm): 3.48–3.93 (m, 12H, H-4', H-5, H-5', H-5'', H-5'''), 4.39–4.60 (m, 6H, H-1, H-4, H-6'', H-6'''), 5.02 (s, 1H, H-2'), 5.89–

5.96 (m, 1H, H-2), 6.00 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, 1H, H-3), 6.87 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 4H, H-3'', H-3'''), 7.26 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 4H, H-2'', H-2''').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, Aceton- d_6); δ (ppm): 35.3 (C-5), 55.5 (C-5''), 55.5 (C-5'''), 68.0 (C-4'), 68.3 (C-4), 70.0 (C-5'), 70.9 (C-6''), 71.4 (C-1), 73.2 (C-6'''), 99.8 (C-2'), 114.5 (C-3''), 114.5 (C-3'''), 125.7 (C-2), 130.0 (C-2''), 130.2 (C-2'''), 130.9 (C-3), 131.7 (C-1''), 131.8 (C-1'''), 160.2 (C-4''), 163.9 (C-4''').

MS (EI, 70eV); m/z (%): 373 (23) [$\text{M}^+ - \text{PMB}$], 236 (10) [$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrO}_3^+$], 194 (7), 182 (22), 137 (52) [PMBO^+], 121 (100) [PMB^+], 77 (31) [Ph^+], 53 (8).

10.2 Synthese des C-4-Spacers

10.2.1 (*R*)-Butan-1,3-diol (**153**)

In einem Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 6,62 g (174 mmol) LiAlH_4 in 250 mL absolutem THF suspendiert. Dem wurden innerhalb von 45 min 20,0 g (232 mmol) Polyhydroxybuttersäure (**152**) bei 15 °C zugesetzt. Es wurde 90 min bei RT gerührt, anschließend wurde 5 h auf 75 °C erhitzt und dann über Nacht bei RT gerührt. Im Anschluss wurden bei 0 °C langsam 6 mL Wasser, 20 mL NaOH (1 N) und nochmals 20 mL Wasser zugegeben. Es wurde 1,5 h bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und dreimal mit CH_2Cl_2 ausgekocht. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 10,0 g (111 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (*R*)-Butan-1,3-diol

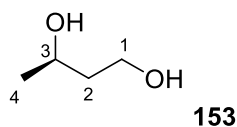


$M = 90,12$ g/mol

$R_f = 0,11$ (*n*-Hex/EtOAc = 1:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -15^\circ$ ($c = 0,2$, CH_3Cl) Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -30^\circ$ (EtOH)^[184]

Ausbeute: 10,0 g (111 mmol) 48%



- IR** (v (cm⁻¹)): 3311 (m ,br), 2966 (m), 2930 (m), 1417 (w), 1375 (m), 1325 (w), 1201 (w), 1131 (m), 1050 (vs), 1005 (m), 954 (m), 964 (m), 905 (m), 849 (m), 781 (w), 735 (m).
- ¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.92 (d, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 3H, H-4), 1.38 (q, ³J_{HH} = 6.2 Hz, 2H, H-2), 3.35–3.52 (m, 2H, H-1), 3.60–3.76 (m, 1H, H-3), 4.50 (s, 2H, 1-OH, 3-OH).
- ¹³C-NMR** (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 22.9 (C-4), 40.1 (C-2), 59.3 (C-1), 65.5 (C-3).
- MS** (EI, 70eV); m/z (%): 90 (2) [M⁺], 75 (12), 72 (42) [C₄H₉O⁺], 57 (37), 46 (100) [C₂H₄O⁺], 44 (92).

10.2.2 (R)-3-Hydroxybutylbenzoat (154)

Es wurden 10,0 g (111 mmol) (R)-Butan-1,3-diol (**153**) in 100 mL CH₂Cl₂ gelöst und 13,4 mL Pyridin zugegeben. Es wurden langsam, bei –40 °C, 12,9 mL (111 mmol) Benzoylchlorid in 20 mL CH₂Cl₂ zugetropft. Nach 2 h rühren bei –35 °C bis –20 °C wurde über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz auf 80 mL HCl (1 N) und etwas Eis gegeben. Es wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO₃-Lösung und mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Mikrodestillation aufgereinigt (150 °C/2,5·10⁻² mbar), sodass ein farbloses Öl erhalten wurde.

Produkt: (R)-3-Hydroxybutylbenzoat

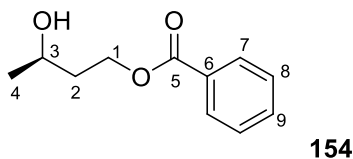
C₁₁H₁₄O₃

M = 194,23 g/mol

R_f = 0,63 (n-Hex/EtOAc = 1:1)

[α]_D²⁴ = –22° (c = 0,2, CH₃Cl)

Ausbeute: 17,0 g (87,6 mmol) 79%



IR (ν (cm^{-1})): 3425 (w, br), 2967 (w), 1715 (s), 1602 (w), 1584 (w), 1492 (w), 1451 (m), 1378 (w), 1315 (m), 1270 (vs), 1176 (m), 1108 (s), 1070 (m), 1026 (m), 985 (w), 944 (w), 912 (w), 830 (w), 807 (w), 736 (w), 707 (vs), 686 (m), 675 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 3H, H-4), 1.72–1.92 (m, 2H, H-2), 3.06 (s, 1H, 3-OH), 3.86–4.00 (m, 1H, H-3), 4.28–4.53 (m, 2H, H-1), 7.29–7.38 (m, 2H, H-8), 7.42–7.50 (m, 1H, H-9), 7.92–8.00 (m, 2H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 23.3 (C-4), 37.9 (C-2), 62.0 (C-1), 64.4 (C-3), 128.1 (C-8), 129.3 (C-7), 129.9 (C-6), 132.8 (C-9), 166.7 (C-5).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 194 (2) [M^+], 176 (5) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 150 (15) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2^+$], 122 (55), 105 (100) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$], 89 (4), 77 (60) [C_6H_5^+], 72 (35).

10.2.3 (3R)-3-(1-Ethoxyethoxy)butylbenzoat (155)

Zu 2,50 g (12,9 mmol) **154** gelöst in 24,5 mL Ethylvinylether wurden 64,5 μL (0,84 mmol) Trifluoressigsäure gegeben. Es wurde 2 Tage bei RT gerührt. Die Mischung wurde auf 100 mL Diethylether gegeben und mit 100 mL NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit Na_2SO_4 und dem Entfernen des Lösungsmittels wurden 3,26 g (12,2 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (3R)-3-(1-Ethoxyethoxy)butylbenzoat

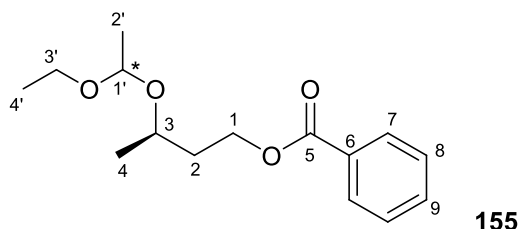
$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$

$M = 266,33$ g/mol

$R_f = 0,77$ (n -Hex/EE = 1:1)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -36^{\circ} (c = 0,2, \text{CH}_3\text{Cl})$$

Ausbeute: 3,26 g (12,2 mmol) 95%



2 Diastereomere

IR (ν (cm^{-1})): 2974 (m), 2932 (w), 1717 (s), 1602 (w), 1585 (w), 1451 (m), 1376 (m), 1335 (m), 1314 (m), 1270 (vs), 1176 (m), 1109 (s), 1097 (s), 1079 (s), 1070 (s), 1055 (m), 1026 (m), 993 (m), 961 (m), 851 (w), 807 (w), 707 (vs), 687 (m), 675 (w).

Diastereomer 1:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.06–1.41 (m, 9H, H-2', H-4, H-4'), 1.81–1.99 (m, 2H, H-2), 3.36–3.50 (m, 2H, H-3'), 3.75–3.87 (m, 1H, H-3), 4.37 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 2H, H-1), 4.68 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 1H, H-1'), 7.30–7.43 (m, 2H, H-8), 7.44–7.54 (m, 1H, H-9), 7.95–8.00 (m, 1H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 15.1, 20.2, 20.5 (C-2', C-4, C-4'), 35.9 (C-2), , 59.6 (C-3'), 61.6 (C-1), 69.8 (C-3), 99.5 (C-1'), 128.2 (C-8), 129.4 (C-7), 130.2 (C-6), 132.7 (C-9), 166.3 (C-5).

Diastereomer 2:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.06–1.41 (m, 9H, H-2', H-4, H-4'), 1.81–1.99 (m, 2H, H-2), 3.51–3.65 (m, 2H, H-3'), 3.88–4.00 (m, 1H, H-3), 4.40 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 2H, H-1), 4.74 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 1H, H-1'), 7.30–7.43 (m, 2H, H-8), 7.44–7.54 (m, 1H, H-9), 8.00–8.03 (m, 1H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 20.1, 20.4, 21.3 (C-2', C-4, C-4'), 36.4 (C-2), 59.8 (C-3'), 61.8 (C-1), 67.9 (C-3), 97.4 (C-1'), 128.2 (C-8), 129.4 (C-7), 130.3 (C-6), 132.8 (C-9), 166.4 (C-5).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 193 (3) $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3^+]$, 177 (35) $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2^+]$, 105 (72) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+]$, 100 (10), 77 (40) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$, 73 (100) $[\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+]$, 55 (52).

10.2.4 (3*R*)-3-(1-Ethoxyethoxy)butan-1-ol (156)

2,50 g (9,39 mmol) **155** wurden in 12,5 mL Methanol und 2 mL Wasser gelöst. Im Anschluss wurde bei 45 °C langsam eine Lösung aus 0,67 g (11,9 mmol) Kaliumhydroxid in 2 mL Wasser zugetropft. Nach 3 h rühren bei 45 °C wurde der Ansatz in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit KHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 1,16 g eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (3*R*)-3-(1-Ethoxyethoxy)butan-1-ol

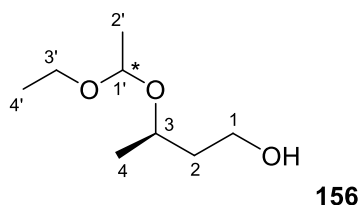


$M = 162,23 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,34$ ($n\text{-Hex/EtOAc} = 1:1$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -72,5^\circ$ ($c = 1, \text{CH}_3\text{Cl}$)

Ausbeute: 1,16 g (7,16 mmol) 76 %



2 Diastereomere

IR (v (cm⁻¹)): 3421 (w, br), 2974 (m), 2933 (w), 1445 (w), 1375 (m), 1335 (m), 1123 (s), 1076 (s), 1050 (vs), 993 (s), 951 (s), 842 (m), 793 (w).

Diastereomer 1:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.94–1.16 (m, 9H, H-2', H-4, H-4'), 1.44–1.60 (m, 2H, H-2), 3.10–3.82 (m, 6H, H-1, H-3, 3-OH, H-3'), 4.53 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-1').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 14.9, 19.9, 20.4 (C-2', C-4, C-4'), 39.0 (C-2), 59.0 (C-3'), 60.0 (C-1), 70.8 (C-3), 98.0 (C-1').

Diastereomer 2:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.94–1.16 (m, 9H, H-2', H-4, H-4'), 1.44–1.60 (m, 2H, H-2), 3.10–3.82 (m, 6H, H-1, H-3, 3-OH, H-3'), 4.53 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-1').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 14.9, 20.2, 20.8 (C-2', C-4, C-4'), 39.0 (C-2), 59.2 (C-3'), 60.5 (C-1), 69.7 (C-3), 99.1 (C-1').

MS (EI, 70eV); m/z (%): 147 (8) [M⁺–CH₃], 117 (22) [M⁺–C₂H₅O], 101 (20) [C₆H₁₃O⁺], 73 (100) [M⁺–OEE], 55 (42).

10.2.5 (3R)-3-(1-Ethoxyethoxy)butyl-*p*-methylbenzolsulfonat (157)

Unter Inertgasatmosphäre wurde 1,00 g (6,16 mmol) **156** in 4 mL trockenem Pyridin gelöst und auf –18 °C gekühlt. Unter der Zuhilfenahme eines Tropftrichters wurden 1,27 g (7,40 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid gelöst in 5 mL trockenem Pyridin zugegeben. Nach 2 h Reaktionszeit bei –18 °C wurden 2 mL Wasser zugegeben und 20 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde mehrmals mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Hexan/EtOAc = 4:1). Als Produkt wurde ein farbloses Öl erhalten.

Produkt: (3R)-3-(1-Ethoxyethoxy)butyl-*p*-methylbenzolsulfonat

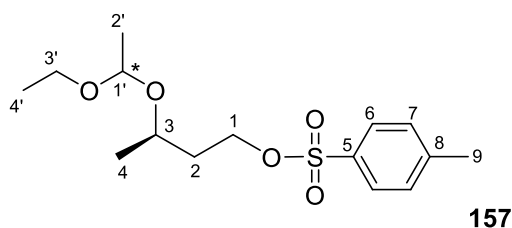
C₁₅H₂₄O₅S

$$M = 316,41 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,50 \text{ (n-Hex/EtOAc = 4:1)}$$

$$[\alpha]_D^{24} = -22^\circ \text{ (c = 1, CH}_3\text{Cl)}$$

Ausbeute: 1,27 g (4,00 mmol) 65%



2 Diastereomere

IR (ν (cm⁻¹)): 2976 (w), 2931 (w), 1598 (w), 1446 (w), 1358 (s), 1307 (w), 1292 (w), 1188 (m), 1175 (vs), 1128 (m), 1096 (m), 1080 (m), 1055 (m), 1029 (m), 993 (w), 937 (s), 889 (m), 813 (s), 759 (m), 706 (w), 689 (w), 662 (vs).

Diastereomer 1:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.01–1.20 (m, 9H, H-2', H-4, H-4'), 1.64–1.84 (m, 2H, H-2), 2.38 (s, 3H, H-9), 3.27–3.43 (m, 2H, H-3'), 3.59–3.71 (m, 1H, H-3), 3.98–4.18 (m, 2H, H-1), 4.49 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-1'), 7.29 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2H, H-7), 7.73 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2H, H-6).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 15.1, 20.1, 20.6, 21.5 (C-2', C-4, C-4', C-9), 36.2 (C-2), 60.2 (C-3'), 67.3 (C-1), 69.2 (C-3), 99.7 (C-1'), 127.7 (C-6), 129.7 (C-7), 132.9 (C-5), 144.6 (C-8).

Diastereomer 2:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.01–1.20 (m, 9H, H-2', H-4, H-4'), 1.64–1.84 (m, 2H, H-2), 2.38 (s, 3H, H-9), 3.43–3.58 (m, 2H, H-3'), 3.72–4.85 (m, 1H, H-3), 3.98–4.18 (m, 2H, H-1), 4.63 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-1'), 7.29 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2H, H-7), 7.73 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 15.2, 20.2, 21.1, 21.5 (C-2', C-4, C-4', C-9), 36.5 (C-2), 60.3 (C-3'), 67.4 (C-3), 67.6 (C-1), 97.8 (C-1'), 127.8 (C-6), 129.7 (C-7), 133.1 (C-5), 144.7 (C-8).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 316 (3) $[\text{M}^+]$, 301 (8) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 271 (19) $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}]$, 243 (4) $[\text{M}^+ - \text{EE}]$, 227 (64) $[\text{M}^+ - \text{OEE}]$, 200 (12), 173 (82), 155 (48), 107 (10), 91 (78), 73 (100) $[\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+]$, 45 (52).

10.3 Synthese von Building-Block Varianten

10.3.1 (*R*)-4-Bromobutan-2-ol (**177a**)^[282]

4,83 g (18,4 mmol) Triphenylphosphin wurden in 45 mL absolutem CH_2Cl_2 und 1,5 mL absolutem Pyridin gelöst. Bei 0 °C wurde langsam 0,86 mL (16,8 mmol) Brom zugetropft. Nachdem 20 min bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde bei –40 °C eine Lösung von 1,51 g (16,8 mmol) (*R*)-Butan-1,3-diol (**153**) in 15 mL CH_2Cl_2 zugegeben. Diese wurde anschließend von –40 °C bis RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in etwas Essigsäureethylester aufgenommen. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und das Rohprodukt per Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc = 5:1).

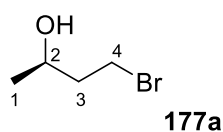
Produkt: (*R*)-4-Bromobutan-2-ol



$M = 153,02 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,69$ (*n*-Hex/EtOAc = 5:1)

Ausbeute: 1,88 g (12,3 mmol) 74%

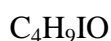


IR	(ν (cm^{-1})): 3333 (w, br), 2969 (w), 2930 (w), 1715 (w), 1437 (m), 1374 (w), 1259 (m), 1213 (w), 1157 (m), 1119 (s), 1088 (m), 1061 (m), 1011 (m), 932 (w), 900 (m), 871 (w), 845 (w), 693 (s).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 3H, H-1), 1.85–1.95 (m, 2H, H-3), 2.34 (s, 1H, 2-OH), 3.38–3.53 (m, 2H, H-4), 3.94 (m, 1H, H-2).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 23.4 (C-1), 30.3 (C-4), 41.5 (C-3), 65.8 (C-2).

10.3.2 (*R*)-4-Iodobutan-2-ol (**177b**)

In einen Schlenkkolben wurden 2,18 g (8,32 mmol) Triphenylphosphin in 22 mL absolutem CH_2Cl_2 und 0,75 mL absolutem Pyridin gelöst. Es wurden bei 0 °C langsam 2,11 g (8,32 mmol) Iod zugegeben. Es wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde bei einer Temperatur von –40 °C eine Lösung von 0,75 g (8,32 mmol) (*R*)-Butan-1,3-diol (**153**) in 10 mL CH_2Cl_2 zugegeben. Es wurde von –40 °C bis RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in etwas Essigsäureethylester aufgenommen. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: EtOAc).

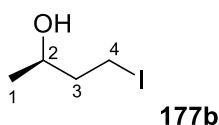
Produkt: (*R*)-4-Iodobutan-2-ol



$$M = 200,02 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,76 \text{ (EtOAc)}$$

Ausbeute: 0,80 g (3,99 mmol) 48%

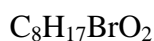


IR	(ν (cm^{-1})): 3360 (w, br), 2965 (m), 2927 (w), 1723 (w), 1435 (w), 1375 (s), 1237 (vs), 1172 (vs), 1147(m), 1116 (vs), 1045 (vs), 927 (m), 886 (w), 860 (m), 839 (w), 741 (s), 694 (m).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 3H, H-1), 1.87–1.97 (m, 2H, H-4), 2.34 (s, 1H, 2-OH), 3.22–3.29 (m, 2H, H-3), 3.83–3.94 (m, 1H, H-2).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 2.9 (C-4), 23.1 (C-1), 42.2 (C-3), 67.6 (C-2).
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 200 (13) [M^+], 183 (100) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 152 (9), 108 (33), 73 (18) [$\text{M}^+ - \text{I}$], 46 (32).

10.3.3 (3*R*)-1-Bromo-3-(1-ethoxyethoxy)butan (176a)

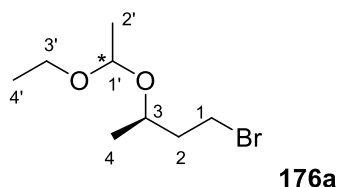
Es wurden 3,46 g (22,6 mmol) (*R*)-4-Bromobutan-2-ol (**177a**) in 43,0 mL (452 mmol) Ethylvinylether gelöst und 0,11 mL TFA zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. In Anschluss wurde der Ansatz in Diethylether aufgenommen und mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Produkt: (3*R*)-1-Bromo-3-(1-ethoxyethoxy)butan



$$M = 225,12 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 3,83 g (17,0 mmol) 75%



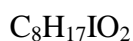
2 Diastereomere

IR	(ν (cm^{-1})): 2974 (m), 2932 (w), 1444 (w), 1375 (s), 1335 (m), 1267 (m), 1215 (w), 1120(vs), 1094 (vs), 1055 (vs), 1032 (s), 961 (s), 924 (m), 876 (w), 849 (m), 747 (w), 721 (w), 695 (w).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.06–1.18 (m, 6H, H-4, H-4'), 1.23 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 3H, H-2'), 1.78–2.10 (m, 2H, H-2), 3.33–3.63 (m, 4H, H-1, H-3'), 3.69–3.91 (m, 1H, H-3), 4.67 (m, 1H, H-1').
$^{13}\text{C-NMR}$	(75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 15.1/15.2 (C-4'), 19.9/20.5 (C-2'), 20.7/20.9 (C-4), 30.0/30.1 (C-1), 40.0/40.5 (C-2), 60.2/60.3 (C-3'), 69.1/70.7 (C-3), 97.7/99.8 (C-1').
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 153 (1) [$\text{M}^+ - \text{EE}$], 137 (25) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{BrO}^+$], 126 (37), 124 (37), 109 (10), 95 (6), 84 (12), 73 (100) [$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$], 55 (48).

10.3.4 (3R)-3-(1-Ethoxyethoxy)-1-iodobutan (176b)

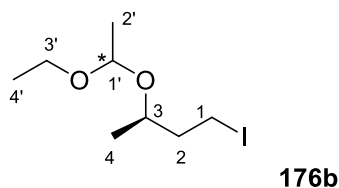
Es wurden 0,80 g (3,99 mmol) (*R*)-4-Iodobutan-2-ol (**177b**) in 7,60 mL (80,0 mmol) Ethylvinylether gelöst und 0,02 mL TFA zugegeben. Dann wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde in Diethylether aufgenommen und mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Im Anschluss wurde die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Produkt: (3*R*)-3-(1-ethoxyethoxy)-1-iodobutan



$$M = 272,12 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 0,82 g (3,03 mmol) 76%



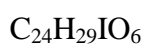
2 Diastereomere

IR	(ν (cm^{-1})): 2972 (m), 2930 (w), 1442 (w), 1375 (m), 1333 (w), 1253 (w), 1200 (m), 1170 (m), 1119 (vs), 1084 (vs), 1047 (vs), 959 (s), 924 (m), 872 (w), 842 (w), 747 (w), 695 (w).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.09–1.29 (m, 9H, H-2', H-4, H-4'), 1.81–2.22 (m, 2H, H-2), 3.18–3.91 (m, 5H, H-1, H-3, H-3'), 4.62 (m_c , 1H, H-1').
$^{13}\text{C-NMR}$	(75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 2.7/2.8 (C-1), 15.2/15.4 (C-4'), 19.7/19.8 (C-2'), 20.6/20.7 (C-4), 40.9/41.5 (C-2), 60.3/60.6 (C-3'), 71.1/72.7 (C-3), 97.7/99.8 (C-1').
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 257 (13) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 227 (10) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$], 183 (40) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{I}^+$], 127 (8), 117 (22), 73 (100) [$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$].

10.3.5 2-((1*S*,4*S*,*Z*)-5-Iodo-1,4-bis(4-methoxybenzyloxy)pent-2-enyl)-1,3-dioxolan (172c)

In einem Schlenkkolben wurden 261 mg (0,53 mmol) des Bromids **172b** in 3 mL absolutem Aceton gelöst. Dem wurden 157 mg (1,05 mmol) NaI zugesetzt und für 24 Stunden auf 58 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Ansatz in Diethylether aufgenommen. Es wurde mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -Lösung und mit NaCl-Lösung gewaschen. Im Anschluss wurden die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde per Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc = 3:1).

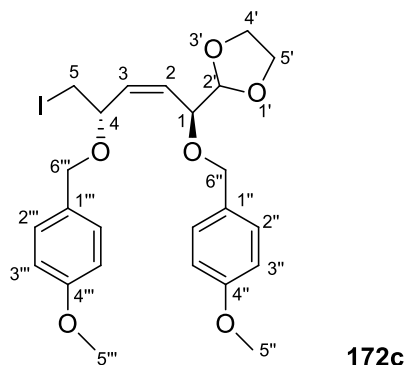
Produkt: 2-((1*S*,4*S*,*Z*)-5-Iodo-1,4-bis(4-methoxybenzyloxy)pent-2-enyl)-1,3-dioxolan



$M = 540,39 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,49$ (EtOAc/*n*-Hex = 1:3)

Ausbeute: 211 mg (0,39 mmol) 74%



IR (ν (cm^{-1})): 3354 (w), 1734 (w), 1582 (m), 1422 (w), 1263 (s), 897 (w), 731 (vs), 702 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- d_6); δ (ppm): 3.24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 2H, H-5), 3.57–3.63 (m, 2H, H-4'), 3.69–3.74 (m, 1H, H-1), 3.77 (s, 6H, H-5'', H-5'''), 3.85–3.94 (m, 2H, H-5'), 4.22–4.30 (m, 1H, H-4), 4.47 (s, 2H, H-6'''), 4.54 (s, 2H, H-6''), 4.99 (s, 1H, H-2'), 5.85–5.92 (m, 1H, H-2), 5.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, 1H, H-3), 6.84 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 4H, H-3'', H-3'''), 7.24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 4H, H-2'', H-2''').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, Aceton- d_6); δ (ppm): 7.5 (C-5), 55.2 (C-5''), 55.5 (C-5'''), 67.3 (C-4), 67.4 (C-4'), 68.8 (C-5'), 70.0 (C-1), 70.5 (C-6''), 72.8 (C-6'''), 98.9 (C-2'), 113.7 (C-3''), 113.8 (C-2'''), 124.4 (C-2), 129.2 (C-3'''), 129.4 (C-2''), 130.2 (C-1''), 130.3 (C-1'''), 131.1 (C-3), 159.1 (C-4''), 159.2 (C-4''').

MS (EI, 70eV); m/z (%): 419 (12) [$\text{M}^+ - \text{PMB}$], 181 (5), 137 (8) [PMBO^+], 121 (100) [PMB^+], 58 (8).

10.3.6 (4*S*,7*S*)-4-(Bromomethyl)-7-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-ethoxy-2-methyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin (188)

55,7 mg (0,22 mmol) des Diols **150b** wurden in 3,5 mL absolutem Toluol gelöst und es wurden 160 μL (1,11 mmol) Triethylorthoacetat sowie 12,6 mg (0,05 mmol) PPTS

zugegeben. Es wurde zudem etwas zermörstertes Molsieb beigesetzt. Dann wurde 2 Tage bei 110 °C gerührt und das Molsieb abfiltriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde per Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Hexan/Essigester = 1:1).^[283]

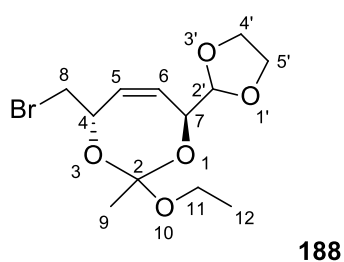
Produkt: (4S,7S)-4-(Bromomethyl)-7-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-ethoxy-2-methyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin

$C_{12}H_{19}BrO_5$

$M = 323,18 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,38$ (EtOAc/*n*-Hex = 1:1)

Ausbeute: 22,6 mg (0,07 mmol) 28%



IR (ν (cm^{-1})): 3438 (w, br), 2923 (m), 2854 (w), 1733 (s), 1376 (w), 1231 (s), 1188 (w), 1124 (m), 1079 (m), 1024 (vs), 985 (s), 858 (w), 818 (w), 793 (w), 736 (m), 703 (w), 660 (w).

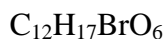
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- d_6); δ (ppm): 1.14 (s, 6H, H-9, H-12), 2.05 (s, 2H, H-11) 3.44–3.59 (m, 2H, H-8), 3.68–3.86 (m, 2H, H-4'), 3.87–4.00 (m, 1H, H-4), 4.10–4.32 (m, 2H, H-5'), 4.39–4.52 (m, 1H, H-7), 4.91 (s, 1H, H-2'), 5.75–5.87 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 6.01–6.15 (m, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, Aceton- d_6); δ (ppm): 20.9 (C-12), 29.7 (C-9), 35.0 (C-8), 63.3 (C-11), 63.3 (C-4'), 66.4 (C-4), 67.5 (C-7), 70.1 (C-5'), 95.5 (C-2) 100.5 (C-2'), 126.7 (C-6), 129.6 (C-5).

10.3.7 (1*S*,4*S*,*Z*)-5-Bromo-1-(1,3-dioxolan-2-yl)pent-2-ene-1,4-diyl-diacetat (**189**)

50,6 mg (0,20 mmol) des Diols **150b** wurden in 5 mL Pyridin gelöst und 2,5 mL Essigsäureanhydrid zugegeben. Es wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc = 2:1).^{[284],[285]}

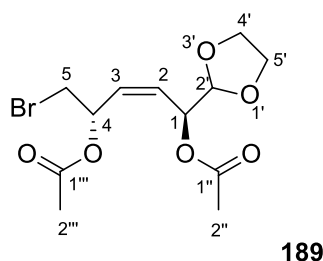
Produkt: (1*S*,4*S*,*Z*)-5-Bromo-1-(1,3-dioxolan-2-yl)pent-2-ene-1,4-diyl-diacetat



$$M = 337,16 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,47 \text{ (EtOAc}/n\text{-Hex} = 1:2)$$

Ausbeute: 60,7 mg (0,18 mmol) 90%



IR (ν (cm⁻¹)): 2924 (m), 1734 (vs), 1370 (m), 1227 (vs), 1126 (m), 1025 (s).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆); δ (ppm): 2.03 (s, 3H, H-2'''), 2.05 (s, 3H, H-2'') 3.44 (d, ³*J*_{HH} = 5.8 Hz, 2H, H-5), 3.70–3.94 (m, 2H, H-4'), 4.17–4.23 (m, 2H, H-5'), 4.36–4.45 (m, 1H, H-4), 4.87–4.92 (m, 2H, H-1, H-2'), 5.88–5.95 (m, 1H, H-2), 6.01–6.06 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR (75.4 MHz, Aceton-d₆); δ (ppm): 20.8 (C-2'''), 20.9 (C-2''), 33.5 (C-5), 63.1 (C-4'), 65.0 (C-1), 66.1 (C-5'), 67.2 (C-4), 97.9 (C-2'), 122.2 (C-2), 131.5 (C-3), 170.2 (C-1'''), 170.8 (C-1'').

MS (EI, 70eV); m/z (%): 233 (20) [C₈H₁₁BrO₃⁺], 191 (8) [C₆H₈BrO₂⁺], 162 (16) [C₅H₇BrO⁺], 133 (18), 125 (92) [C₇H₉O₂⁺], 83 (100), 53 (15).

10.3.8 (3a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(Iodomethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran (148c)

400 mg (1,61 mmol) **148b** wurden in 8 mL absolutem Aceton gelöst und 0,48 g (3,20 mmol) NaI zugesetzt. Es wurde für 24 Stunden auf 58 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Ansatz in Diethylether aufgenommen. Es wurde mit Na₂S₂O₄-Lösung und mit NaCl-Lösung gewaschen. Im Anschluss wurden die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel: *n*-Hexan/Diethylether = 2:1) aufgereinigt.

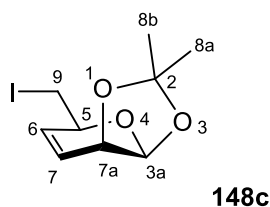
Produkt: (3a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(Iodomethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran

C₉H₁₃IO₃

M = 296,10 g/mol

R_f = 0,67 (*n*-Hex/Et₂O = 2:1)

Ausbeute: 0,30 g (1,01 mmol) 63%



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.34 (s, 3H, H-8a), 1.52 (s, 3H, H-8b), 3.20–3.30 (m, 2H, H-9), 4.06–4.18 (m, 2H, H-5, H-7a), 5.23 (d, ³J_{HH} = 3.1 Hz, 1H, H-3a), 5.90–5.96 (m, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, H-7), 6.00–6.08 (m, 1H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 7.9 (C-9), 26.5 (C-8a), 28.3 (C-8b), 70.0 (C-7a), 71.2 (C-5), 96.8 (C-3a), 112.0 (C-2), 123.9 (C-7), 133.5 (C-6).

10.4 Synthese des C-7-Zuckerbausteins

10.4.1 ((3a*S*,5*S*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-5-yl) methyl 4-methylbenzolsulfonat (195)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 3,44 g (18,5 mmol) des Alkohols **147** in 30 mL abs. Pyridin und 30 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst. Dem wurden 5,30 g (27,8 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben und 24 h bei RT gerührt. Dann wurden 4,5 mL Wasser zugegeben und im Anschluss das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/TBME = 3:2).

Produkt: ((3a*S*,5*S*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-5-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat

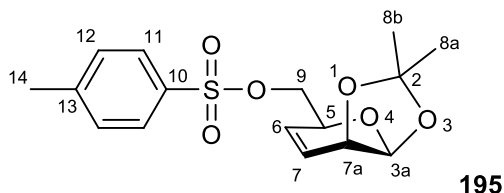
$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$

$M = 340,39 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,27$ (*n*-Hex/TBME = 3:2)

$[\alpha]_D^{24} = 22^\circ$ ($c = 1$, CH_3Cl)

Ausbeute: 5,66 g (16,6 mmol) 90%



IR	(ν (cm^{-1})): 2986 (w), 2935 (w), 1598 (m), 1495 (w), 1455 (w), 1358 (s), 1326 (m), 1189 (m), 1174 (vs), 1137 (m), 1097 (w), 1072 (vs), 977 (s), 913 (m), 884 (m), 864 (m), 813 (s), 778 (w), 762 (s), 721 (w), 705 (w), 678 (w), 665 (vs).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.32 (s, 3H, H-8a), 1.40 (s, 3H, H-8b), 2.38 (s, 3H, H-14), 4.00 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 1H, H-9a), 4.09 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 1H, H-9b), 4.15–4.19 (m, 1H, H-7a), 4.30 (m _c , 1H, H-5), 5.15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-3a), 5.91 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, 1H, H-6), 6.03 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-7), 7.28 (m _c , 2H, H-12), 7.73 (m _c , 2H, H-11).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 21.5 (C-14), 26.4 (C-8a), 28.2 (C-8b), 69.8 (C-5), 70.0 (C-7a), 70.2 (C-9), 96.7 (C-3a), 111.8 (C-2), 124.5 (C-7), 127.9 (C-11), 129.9 (C-12), 130.1 (C-6), 132.4 (C-10), 144.9 (C-13).
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 340 (5) [M^+], 325 (18) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 281 (12) [$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{S}^+$], 207 (23), 169 (13) [$\text{M}^+ - \text{OTos}$], 155 (87) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OTos}$], 123 (16), 97 (73), 91 (100) [C_7H_7^+].
HRMS	(ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_6\text{S}^+$: 363.0873 g/mol, gefunden: 363.0885 g/mol.

10.4.2 2-((3a*S*,5*R*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-5-yl)acetonitrile (196)

Zu einer Lösung von 0,50 g (1,47 mmol) des Tosylats **195** in 5 mL abs. DMF wurden 288 mg (5,88 mmol) getrocknetes NaCN gegeben und 22 h bei 60 °C gerührt. Dem Ansatz wurde Wasser zugegeben und dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde per Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc = 3:1).

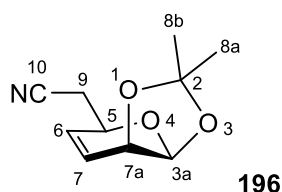
Produkt: 2-((3a*S*,5*R*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo
[4,5-b]pyran-5-yl)acetonitril
 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

$$M = 195,22 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,21 \text{ (} n\text{-Hex/ EtOAc = 3:1)}$$

$$[\alpha]_D^{24} = 43^\circ \text{ (} c = 1, \text{CH}_3\text{Cl)}$$

Ausbeute: 250 mg (1,28 mmol) 87%



IR (ν (cm⁻¹)): 2987 (w), 2935 (w), 1382 (m), 1370 (m), 1321 (w), 1227 (s), 1178 (w), 1164 (m), 1130 (m), 1069 (vs), 1004 (m), 983 (w), 885 (s), 864 (s), 775 (w), 721 (w), 671 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.38 (s, 3H, H-8a), 1.53 (s, 3H, H-8b), 2.61 (dd, ²*J*_{HH} = 16.6 Hz, ³*J*_{HH} = 6.4 Hz, 1H, H-9a), 2.68 (dd, ²*J*_{HH} = 16.6 Hz, ³*J*_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-9b), 4.20–4.25 (m, 1H, H-7a), 4.37 (m_c, 1H, H-5), 5.25 (d, ³*J*_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-3a), 6.01 (ddd, ³*J*_{HH} = 10.2 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.5 Hz, ⁴*J*_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-6), 6.13 (ddd, ³*J*_{HH} = 10.2 Hz, ⁴*J*_{HH} = 4.2 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2.2 Hz, 1H, H-7).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 23.6 (C-9), 26.3 (C-8a), 28.2 (C-8b), 67.7 (C-5), 69.8 (C-7a), 96.8 (C-3a), 112.2 (C-2), 116.2 (C-10), 124.8 (C-7), 131.3 (C-6).

MS (EI, 70eV); *m/z* (%): 180 (100) [M⁺–CH₃], 155 (5) [M⁺–CH₂–CN], 139 (60), 137 (13), 122 (9) [C₇H₈NO⁺], 107 (34), 97 (57), 79 (29) [C₅H₅N⁺], 69 (28).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₃NNaO₃⁺: 218.0788 g/mol, gefunden: 218.0786 g/mol.

10.4.3 2-((3a*S*,5*R*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-5-yl)acetaldehyd (**197**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 410 mg (2,10 mmol) des Nitrils **196** in 32 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf –65 °C gekühlt. Dem wurde langsam 2,52 mL (2,52 mmol) Dibal-H-Lösung (1 M in Hexan) zugegeben und von –65 °C bis –40 °C über 90 min gerührt. Dann wurde 40 mL ges. Kaliumnatriumtartrat-Lösung zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch zweimalig mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Anschluss das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc = 2:1).

Produkt: 2-((3a*S*,5*R*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-5-yl)acetaldehyd

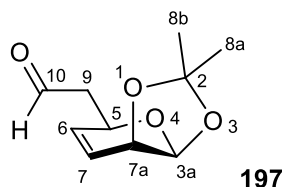


$$M = 198,22 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,34 \text{ (} n\text{-Hex/EtOAc} = 2:1 \text{)}$$

$$[\alpha]_D^{24} = 58^\circ \text{ (} c = 1, \text{CH}_3\text{Cl)}$$

Ausbeute: 358 mg (1,81 mmol) 86%



IR (v (cm⁻¹)): 2986 (w), 2933 (w), 1724 (s), 1458 (w), 1381 (m), 1370 (m), 1319 (w), 1225 (s), 1178 (w), 1164 (m), 1131 (m), 1068 (vs), 1050 (s), 1014 (m), 984 (w), 883 (s), 865 (s), 774 (w), 722 (w), 670 (m).

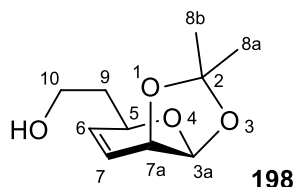
¹H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 1.39 (s, 3H, H-8a), 1.51 (s, 3H, H-8b), 2.64 (ddd, ² J _{HH} = 17.0 Hz, ³ J _{HH} = 5.6 Hz, ³ J _{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-9a), 2.74 (ddd, ² J _{HH} = 17.0 Hz, ³ J _{HH} = 6.6 Hz, ³ J _{HH} = 2.0 Hz, 1H, H-9b), 4.17–4.22 (m, 1H, H-7a), 4.56–4.65 (m, 1H, H-5), 5.22 (d, ³ J _{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-3a), 5.97 (ddd, ³ J _{HH} = 10.2 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.2 Hz, ⁴ J _{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-6), 6.04 (ddd, ³ J _{HH} = 10.2 Hz, ⁴ J _{HH} = 4.1 Hz, ⁴ J _{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-7), 9.78 (t, ³ J _{HH} = 1.9 Hz, 1H, H-10).
¹³C-NMR	(75.4 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 26.4 (C-8a), 28.4 (C-8b), 47.7 (C-9), 67.7 (C-5), 70.2 (C-7a), 97.0 (C-3a), 112.0 (C-2), 123.3 (C-7), 133.9 (C-6), 200.2 (C-10).
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 183 (29) [M ⁺ –CH ₃], 153 (8), 139 (13) [C ₇ H ₈ O ₃ ⁺], 123 (100) [C ₇ H ₇ O ₂ ⁺], 112 (52), 97 (54), 83 (56), 67 (54), 59 (73).
HRMS	(ESI): m/z [M+Na] ⁺ berechnet für C ₁₀ H ₁₄ NaO ₄ ⁺ : 221.0784 g/mol, gefunden: 221.0768 g/mol.

10.4.4 (3a*S*,5*R*,7a*S*)-5-(2-Hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran (198)

Es wurden 991 mg (4,99 mmol) des Aldehyds **197** in 45 mL Ethanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dem wurden 125 mg (3,30 mmol) NaBH₄ zugegeben und eine Stunde gerührt. Im Anschluss wurde NaHCO₃-Lösung zugegeben und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/EtOAc = 2:1).

Produkt:	(3a <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-5-(2-Hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]pyran
	C ₁₀ H ₁₆ O ₄
	M = 200,23 g/mol
	R _f = 0,23 (<i>n</i> -Hex/EtOAc = 1:1)
	[α] _D ²⁴ = 90° (c = 1, CH ₃ Cl)
	Smp.: 91–92 °C

Ausbeute: 979 mg (4,89 mmol) 98%



IR (ν (cm⁻¹)): 3432 (w, br), 2985 (w), 2932 (w), 1370 (m), 1311 (w), 1224 (s), 1184 (w), 1163 (m), 1130 (m), 1049 (vs), 906 (w), 881 (s), 864 (s), 800 (m), 754 (w), 707 (w), 670 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.31 (s, 3H, H-8a), 1.44 (s, 3H, H-8b), 1.69–1.89 (m, 2H, H-9), 2.70 (s br, 1H, 10-OH), 3.63–3.77 (m, 2H, H-10), 4.08–4.13 (m, 1H, H-7a), 4.20–4.27 (m, 1H, H-5), 5.10 (d, ³J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-3a), 5.87–5.96 (m, 2H, H-6, H-7).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 26.3 (C-8a), 28.3 (C-8b), 36.7 (C-9), 59.3 (C-10), 70.3 (C-7a), 70.8 (C-5), 96.8 (C-3a), 111.7 (C-2), 122.0 (C-7), 135.4 (C-6).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 185 (8) [M⁺–CH₃], 155 (18), 142 (12) [C₇H₁₀O₃⁺], 126 (13), 125 (100) [C₇H₉O₂⁺], 114 (58), 97 (92), 83 (68), 67 (52), 59 (82).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₆NaO₄⁺: 223.0941 g/mol, gefunden: 223.0963 g/mol.

10.4.5 (3a*S*,5*R*,7a*S*)-5-(2-Bromoethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran (199a)

In einem Schlenkkolben wurden 286 mg (1,43 mmol) des Alkohols **198** in 4,1 mL abs. THF gelöst. Dem wurden bei 0 °C 450 mg (1,71 mmol) PPh₃ und 568 mg (1,71 mmol) CBr₄ zugegeben. Es wurde 24 h von 0 °C bis RT gerührt und dann das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Et₂O = 10:1).

Produkt: (3a*S*,5*R*,7a*S*)-5-(2-Bromoethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran

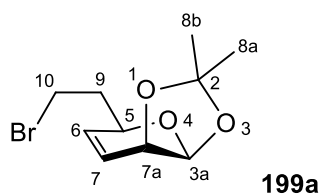
$C_{10}H_{15}BrO_3$

$M = 263,13 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,23$ (*n*-Hex/Et₂O = 10:1)

$[\alpha]_D^{24} = 144^\circ$ ($c = 1$, CH₃Cl)

Ausbeute: 312 mg (1,19 mmol) 83%



IR (ν (cm⁻¹)): 2985 (w), 2934 (w), 1435 (m), 1381 (m), 1369 (m), 1309 (w), 1225 (s), 1186 (w), 1162 (m), 1124 (m), 1054 (vs), 1007 (m), 973 (w), 921 (w), 883 (s), 865 (s), 777 (w), 751 (w), 701 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.35 (s, 3H, H-8a), 1.48 (s, 3H, H-8b), 2.08–2.17 (m, 2H, H-9), 3.32–3.60 (m, 2H, H-10), 4.13–4.17 (m, 1H, H-7a), 4.19–4.26 (m, 1H, H-5), 5.16 (d, ³*J*_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-3a), 5.89 (ddd, ³*J*_{HH} = 10.2 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.3 Hz, ⁴*J*_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-6), 5.98 (ddd, ³*J*_{HH} = 10.2 Hz, ⁴*J*_{HH} = 4.2 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2.2 Hz, 1H, H-7).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 26.4 (C-8a), 28.5 (C-8b), 29.1 (C-9), 37.8 (C-10), 70.0 (C-5), 70.5 (C-7a), 97.0 (C-3a), 111.8 (C-2), 123.0 (C-7), 134.6 (C-6).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 249 (68) [$M(^{81}\text{Br})^+ - \text{CH}_3$], 247 (72) [$M(^{79}\text{Br})^+ - \text{CH}_3$], 219 (13) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 207 (18), 187 (27), 176 (88) [$\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}^+$], 155 (31), 135 (22), 123 (14), 109 (22), 97 (100), 81 (58), 59 (70).

10.5 Synthese des C-3-Spacers

10.5.1 (S)-Ethyl 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanoat (**201**)

Unter Argonatmosphäre wurden 7,00 g (59,3 mmol) (L)-Ethyl lactat (**200**) in 70 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dem wurden 4,83 g (71,0 mmol) Imidazol sowie 9,82 g (65,1 mmol) TBSCl zugegeben und 6 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde zwischen Wasser und CH₂Cl₂ verteilt und die wässrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 13,6 g (58,7 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (S)-Ethyl 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanoat

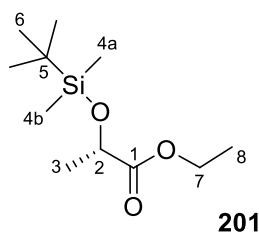
C₁₁H₂₄O₃Si

M = 232,39 g/mol

R_f = 0,75 (*c*-Hex/EtOAc = 3:1)

[α]_D²⁴ = −28° (c = 1, CH₃Cl)

Ausbeute: 13,6 g (58,7 mmol) 99%



IR (ν (cm^{−1})): 2957 (w), 2932 (m), 2895 (w), 2858 (w), 1752 (m), 1735 (m), 1473 (w), 1463 (w), 1372 (w), 1252 (m), 1189 (w), 1140 (s), 1060 (m), 1023 (w), 974 (m), 939 (w), 890 (w), 829 (vs), 812 (s), 776 (vs), 665 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.00 (s, 3H, H-4a), 0.03 (s, 3H, H-4b), 0.83 (s, 9H, H-6), 1.20 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-8), 1.32 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-3), 4.10 (m_c, 2H, H-7), 4.23 (q, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$	(75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): -5.4 (C-4a), -5.1 (C-4b), 14.1 (C-8), 18.2 (C-5), 21.2 (C-3), 25.6 (C-6), 60.6 (C-7), 68.3 (C-2), 173.9 (C-1).
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 217 (3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 189 (4), 175 (56) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 159 (36) [$\text{C}_8\text{H}_{19}\text{OSi}^+$], 147 (82), 131 (4), 119 (53), 103 (62), 101 (6) [$\text{M}^+ - \text{OTBS}$], 87 (7), 75 (100), 73 (73) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$].

10.5.2 (S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol (202)

Zu einer Lösung von 3,34 g (14,4 mmol) des Esters **201** in 62 mL abs. CH_2Cl_2 wurden, bei Kühlung auf -78°C , 32,0 mL (31,6 mmol) Dibal-H getropft. Es wurde 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 170 mL Na-K-Tatrat-Lösung (20%ig) zugegeben und für 24 h gerührt. Die Lösung wurde mit CH_2Cl_2 und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 2,13 g (11,2 mmol) eines farblosen Öls erhalten.^[286]

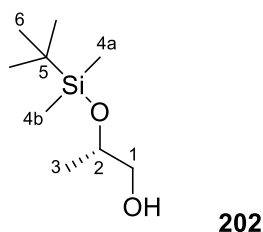
Produkt: (S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol

$\text{C}_9\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$

$M = 190,36 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,22$ ($n\text{-Hex/EtOAc} = 10:1$)

Ausbeute: 2,13 g (11,2 mmol) 78%



IR (ν (cm^{-1})): 3370 (m, br), 2956 (m), 2929 (m), 2858 (m), 2885 (m), 2194 (w), 2026 (w), 1472 (m), 1463 (m), 1375 (m), 1361 (m), 1254 (s), 1147 (m), 1091

(s), 1045 (s), 1004 (s), 979 (s), 938 (w), 873 (m), 833 (vs), 807 (s), 773 (vs), 665 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm) : 0.05 (s, 6H, H-4), 0.86 (s, 9H, H-6), 1.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 3H, H-3), 2.07 (s, br, 1H, 1-OH), 3.28–3.48 (m, 2H, H-1), 3.81–3.92 (m, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm) : –4.9 (C-4a), –4.5 (C-4b), 18.0 (C-5), 19.8 (C-3), 25.8 (C-6), 68.1 (C-1), 69.0 (C-2).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 159 (21) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 133 (40), 115 (9) [TBS^+], 77 (7), 75 (100), 59 (5) [$\text{M}^+ - \text{OTBS}$].

10.5.3 (*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl-*p*-methylbenzolsulfonat (**203**)

Zu einer Lösung von 0,97 g (5,12 mmol) des Alkohols **202** in 8,6 mL abs. CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C 1,47 g (7,68 mmol) *p*-TosCl und 8,6 mL Pyridin gegeben. Die Lösung wurde für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 45 mL Wasser zugegeben. Es wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, dann mit NaHCO_3 -Lösung und NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 1,45 g (1,22 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

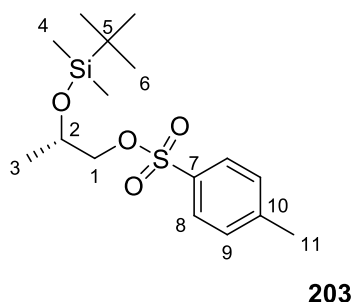
Produkt: (*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl-*p*-methylbenzolsulfonat

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SSi}$

$M = 344,54$ g/mol

$R_f = 0,61$ (*n*-Hex/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$)

Ausbeute: 1,45 g (4,22 mmol) 82%



IR (ν (cm⁻¹)): 2955 (m), 2930 (m), 2857 (w), 2886 (w), 1598 (w), 1496 (w), 1463 (w), 1360 (s), 1307 (w), 1255 (m), 1211 (w), 1189 (s), 1176 (vs), 1159 (m), 1097 (s), 1015 (m), 973 (vs), 897 (m), 834 (vs), 807 (s), 775 (vs), 731 (s), 705 (m), 687 (m), 665 (vs).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm) : -0.02 (s, 3H, H-4a), -0.01 (s, 3H, H-4a), 0.80 (s, 9H, H-6), 1.06 (d, ³J_{HH}=6.3 Hz, 3H, H-3), 2.40 (s, 3H, H-11), 3.78–3.80 (m, 2H, H-1), 3.90–4.01 (m, 1H, H-2), 7.30 (d, ³J_{HH}=8.2 Hz, 2H, H-9), 7.74 (d, ³J_{HH}=8.2 Hz, 2H, H-8).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm) : -5.0 (C-4), 17.9 (C-5), 20.1 (C-11), 21.5 (C-3), 25.6 (C-6), 66.1 (C-2), 74.3 (C-1), 127.8 (C-8), 129.8 (C-9), 132.9 (C-7), 144.7 (C-10).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 287 (2) [M⁺-C₄H₉], 229 (100) [M⁺-TBS], 165 (12), 149 (19), 115 (8) [TBS⁺], 91 (44) [C₇H₇⁺], 75 (8), 57 (18) [C₄H₉⁺], 56 (2).

10.5.4 (S)-(1-Bromopropan-2-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilan (204)

Zu einer Lösung von 1,27 g (3,68 mmol) Tosylat **203** in 4 mL abs. THF wurden 0,64 g (7,36 mmol) trockenes LiBr gegeben und für 48 h auf 75 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion durch Zugabe von Wasser wurde fünfmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Diethylether = 10:1).

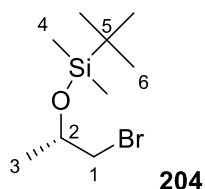
Produkt: (S)-(1-Bromopropan-2-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilan

C₉H₂₁BrOSi

$$M = 253,25 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,40 \text{ (n-Hex/Et}_2\text{O} = 10:1)$$

Ausbeute: 582 mg (2,30 mmol) 63%



IR (ν (cm^{-1})): 2957 (m), 2929 (m), 2896 (w), 2857 (m), 1472 (m), 1463 (m), 1376 (m), 1362 (w), 1256 (s), 1229 (w), 1193 (m), 1143 (s), 1086 (vs), 1055 (s), 1039 (s), 992 (s), 939 (w), 890 (s), 835 (vs), 805 (vs), 774 (vs), 714 (m), 673 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.06 (s, 3H, H-4a), 0.07 (s, 3H, H-4b), 0.87 (s, 9H, H-6), 1.24 (d, $^4J_{\text{HH}}=6.2$ Hz, 3H, H-3), 3.17–3.32 (m, 2H, H-1), 3.91–4.02 (m, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = –4.7 (C-4a), –4.7 (C-4b), 18.1 (5), 22.2 (C-3), 25.8 (C-6), 39.1 (C-1), 68.5 (C-2).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 237 (2) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 195 (80) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 181 (3), 159 (24) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Br}$], 137 (100) [$\text{M}^+ - \text{TBS}$], 115 (65) [TBS^+], 101 (3), 75 (36), 73 (46) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{SiO}^+$], 47 (12).

10.5.5 (S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propanal (205)

In einen 100 mL Schlenkkolben wurden 2,00 g (8,61 mmol) des Esters **201** in 20 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst. Es wurde auf -78°C gekühlt und langsam 9,90 mL (9,90 mmol) Dibal-H (1 M in Hexan) zugegeben. Der Reaktion wurden nach 45 min langsam 3 mL MeOH zugegeben. Dann wurden 120 mL Natrium-Kaliumtartat-Lösung und 70 mL Et_2O zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Im Anschluss wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal

mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 1,40 g eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propanal

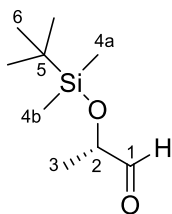
C₉H₂₀O₂Si

M = 188,34 g/mol

R_f = 0,71 (*n*-Hex/Et₂O = 3:1)

[α]_D²⁴ = −11° (c = 1, CH₃Cl)

Ausbeute: 1,40 g (7,43 mmol) 87%



205

IR (ν (cm^{−1})): 2956 (w), 2930 (m), 2888 (w), 2858 (w), 1741 (w), 1472 (w), 1463 (w), 1374 (w), 1362 (w), 1253 (m), 1099 (s), 1005 (m), 962 (w), 830 (vs), 810 (s), 774 (vs), 665 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.07 (s, 3H, H-4a), 0.08 (s, 3H, H-4b), 0.90 (s, 9H, H-6), 1.25 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-3), 4.07 (dq, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-2) 9.59 (d, ³J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): −4.6 (C-4a), −4.5 (C-4b), 18.4 (C-5), 18.7 (C-3), 25.9 (C-6), 74.0 (C-2), 204.4 (C-1).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 173 (5) [M⁺−CH₃], 159 (22) [C₈H₁₉OSi⁺], 131 (100) [OTBS⁺], 115 (12) [TBS⁺], 103 (31), 99 (3), 87 (4), 73 (87) [M⁺−TBS], 61 (3).

10.6 Kupplung der Bausteine und Ringschluss

10.6.1 (*S*)-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl)triphenylphosphonium (209)

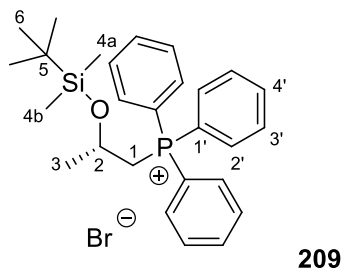
Zu einer Lösung von 1,40 g (5,51 mmol) Bromid **204** in 14 mL absolutem Acetonitril wurden 7,21 g (27,5 mmol) PPh_3 gegeben. Es wurde 3 Tage bei 110 °C in einem Bombenrohr erhitzt. Der Ansatz wurde dreimal mit *n*-Hexan gewaschen und im Anschluss das Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene Schaum wurde unter HV getrocknet.

Produkt: (*S*)-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl)triphenylphosphonium

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BrOPSi}$

$M = 515,54 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 2,39 g (4,63 mmol) 79%



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): -0.63 (s, 3H, H-4a), -0.33 (s, 3H, H-4b), 0.45 (s, 9H, H-6), 1.35 (m_c , 3H, H-3), $3.38\text{--}3.53$ (m, 1H, H-2), $4.12\text{--}4.26$ (m, 2H, H-1) $7.41\text{--}7.70$ (m, 15H, H-Ar).

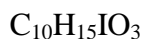
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): -5.1 (C-4a), -4.7 (C-4b), 17.3 (C-5), 25.3 (C-6), $25.6/25.8$ (C-3), $32.5/33.2$ (C-1), $64.9/65.0$ (C-2), $117.9/119.1$ (C-1'), $129.5/129.7$ (C-3'), $133.4/133.6$ (C-2'), $134.2/134.3$ (C-4').

$^{31}\text{P-NMR}$ (121.5 MHz, C_6D_6); δ (ppm): 22.1.

10.6.2 (3a*S*,5*R*,7a*S*)-5-(2-iodoethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran (**199b**)

Unter Argonatmosphäre wurden zu 145 mg (0,55 mmol) des Bromids **199a** in 4 mL abs. Aceton 248 mg (1,65 mmol) getrocknetes NaI gegeben und auf 60 °C erhitzt. Nach 2 h wurde auf RT abkühlt und das Lösungsmittel entfernt. Der Ansatz wurde zwischen CH₂Cl₂ und Wasser verteilt. Die CH₂Cl₂-Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und im Anschluss das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 167 mg (0,54 mmol) **199b** in Form von weißen Kristallen erhalten.

Produkt: (3a*S*,5*R*,7a*S*)-5-(2-iodoethyl)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran



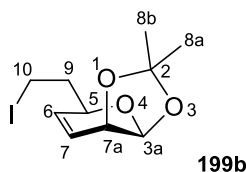
$M = 310,13 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,22$ (*n*-Hex/Et₂O = 10:1)

$[\alpha]_D^{24} = 110^\circ$ ($c = 1$, CH₃Cl)

Smp.: 49–50 °C

Ausbeute: 167 mg (0,54 mmol) 98%



IR (ν (cm⁻¹)): 2983 (w), 2934 (w), 1438 (w), 1380 (m), 1368 (m), 1308 (w), 1224 (s), 1164 (m), 1122 (m), 1071 (vs), 1048 (vs), 1002 (s), 954 (w), 882 (s), 863 (s), 802 (w), 773 (w), 744 (w), 702 (w), 681 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.35 (s, 3H, H-8a), 1.48 (s, 3H, H-8b), 2.03–2.13 (m, 2H, H-9), 3.12–3.34 (m, 2H, H-10), 4.09–4.18 (m, 2H, H-5, H-7a), 5.16 (d, ³ $J_{\text{HH}} = 3.0 \text{ Hz}$, 1H, H-3a), 5.88 (ddd, ³ $J_{\text{HH}} = 10.0 \text{ Hz}$, ⁴ $J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$,

$^4J_{\text{HH}} = 0.7 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 5.98 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.0 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 4.1 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.6 (C-10), 26.6 (C-8a), 28.7 (C-8b), 38.7 (C-9), 70.6 (C-5), 71.9 (C-7a), 97.2 (C-3a), 111.9 (C-2), 123.2 (C-7), 134.6 (C-6).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 310 (3) $[\text{M}^+]$, 295 (37) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 265 (6), 252 (15) $[\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}]$, 235 (26), 224 (28) $[\text{C}_6\text{H}_9\text{IO}^+]$, 183 (14) $[\text{M}^+ - \text{I}]$, 155 (48), 137 (14), 125 (8), 109 (9), 97 (100), 79 (37), 59 (87).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{INaO}_3^+$: 332.9958 g/mol, gefunden: 332.9947 g/mol.

10.6.3 (4S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-((3aS,5R,7aS)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-5-yl)pentan-3-ol (211)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 0,20 mL (0,35 mmol) *t*-BuLi (1,76 M in Pentan) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Dem wurden langsam 50,0 mg (0,16 mmol) des Iodids **199b** in 2 mL abs. Et_2O zugetropft und 10 min bei -78°C gerührt. Dann wurden 45,5 mg (0,24 mmol) des Aldehyds **205** zugegeben. Es wurde 5 h von -78°C bis RT gerührt und dann NH_4Cl -Lösung zugegeben. Es wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und dann die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet sowie das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch (*n*-Hexan/ Et_2O = 3:1).

Produkt: (4S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-((3aS,5R,7aS)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-5-yl)pentan-3-ol

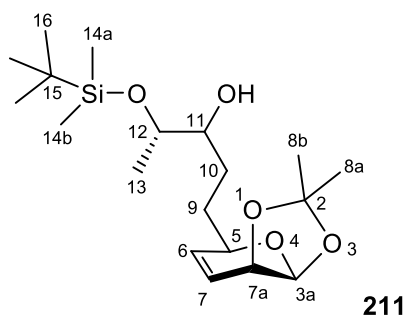
$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$

$M = 372,57 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,08$ (*n*-Hex/ Et_2O = 3:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = 51^\circ$ ($c = 1$, CH_3Cl)

Ausbeute: 44,7 mg (0,12 mmol) 75%



2 Diastereomere Verhältnis: 0,72 : 0,28

IR (ν (cm^{-1})): 3459 (w, br), 2954 (m), 2929 (m), 2857 (m), 2358 (w), 2008 (w), 1462 (m), 1370 (m), 1311 (w), 1249 (m), 1185 (w), 1163 (m), 1130 (w), 1068 (s), 1006 (m), 939 (m), 883 (m), 866 (m), 832 (vs), 811 (m), 774 (s), 711 (m), 666 (m).

Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 0.02 (s, 3H, H-14a), 0.03 (s, 3H, H-14b), 0.84 (s, 9H, H-16), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 3H, H-13), 1.38 (s, 3H, H-8a), 1.52 (s, 3H, H-8b), 1.39–1.94 (m, 4H, H-9, H-10), 2.34 (s, br, 1H, H-11OH), 3.43–3.54 (m, 1H, H-11), 3.71 (m_c , 1H, H-12), 4.00–4.19 (m, 2H, H-5, H-7a), 5.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-3a), 5.93–6.00 (m, 2H, H-6, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): –4.9 (C-14a), –4.5 (C-14b), 17.0 (C-13), 18.0 (C-15), 25.8 (C-16), 26.5 (C-8a), 28.5 (C-8b), 30.9 (C-10), 31.1 (C-9), 70.7 (C-7a), 71.2 (C-12), 71.5 (C-5), 74.9 (C-11), 97.2 (C-3a), 111.7 (C-2), 122.4 (C-7), 135.6 (C-6).

Nebendiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 0.04 (s, 3H, H-14a), 0.05 (s, 3H, H-14b), 0.86 (s, 9H, H-16), 1.11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 3H, H-13), 1.38 (s, 3H, H-8a), 1.52 (s, 3H, H-8b), 1.39–1.94 (m, 4H, H-9, H-10), 2.41 (s, br, 1H, H-11OH), 3.20–3.34 (m, 1H, H-11), 3.60 (m_c , 1H, H-12), 4.00–4.19 (m, 2H, H-5, H-7a), 5.16 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-3a), 5.93–6.00 (m, 2H, H-6, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): –4.9 (C-14a), –4.2 (C-14b), 18.0 (C-15), 20.2 (C-13), 25.7 (C-16), 26.5 (C-8a), 28.8 (C-8b), 30.9 (C-10), 31.1 (C-9), 70.7

(C-7a), 71.2 (C-12), 71.7 (C-5), 75.8(C-11), 97.2 (C-3a), 111.7 (C-2), 122.2 (C-7), 135.9 (C-6).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 357 (3) [$M^+ - CH_3$], 297 (4), 281 (4), 257 (14) [$M^+ - TBS$], 239 (24), 221 (6), 211 (8), 187 (12), 159 (58) [$C_8H_{19}OSi^+$], 145 (34), 119 (19), 115 (22) [TBS^+], 85 (24), 75 (100) [$C_3H_7O_2^+$].

HRMS (ESI): m/z [$M+Na$] $^+$ berechnet für $C_{19}H_{36}NaO_5Si^+$: 395.2224 g/mol, gefunden: 395.2221 g/mol.

10.6.4 (4S)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-((3a*S*,5*R*,7a*S*)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-5-yl)pentan-3-yl-1*H*-imidazol-1-carboxylat (**212**)

In einem 25 mL Schlenkkolben wurden 55,9 mg (0,15 mmol) des Alkohols **211** in 4 mL 1,2-Dichlorethan gelöst. Dem wurden 72,3 mg (0,41 mmol) Thiocarbonyldiimidazol und 4,89 mg (0,04 mmol) DMAP zugegeben. Es wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und dann das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/Et₂O = 2:1).

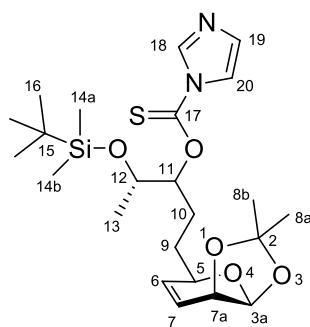
Produkt: (4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-((3a*S*,5*R*,7a*S*)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-5-yl)pentan-3-yl 1*H*-imidazol-1-carboxylat

$C_{23}H_{38}N_2O_5SSi$

$M = 482,71$ g/mol

$R_f = 0,15$ (*n*-Hex/Et₂O = 1:1)

Ausbeute: 51 mg (0,10 mmol) 67%

**212**

2 Diastereomere Verhältnis: 0,72 : 0,28

Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): -0.06 (s, 3H, H-14a), -0.01 (s, 3H, H-14b), 0.82 (s, 9H, H-16), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 3H, H-13), 1.38 (s, 3H, H-8a), 1.51 (s, 3H, H-8b), 1.63–1.75 (m, 2H, H-10), 1.78–2.05 (m, 2H, H-9), 4.00–4.18 (m, 3H, H-7a, H-5, H-12), 5.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-3a), 5.48–5.56 (m, 1H, H-11), 5.88 (m_c, 1H, H-6), 5.98 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-7), 6.99–7.01 (m, 1H, H-19), 7.57–7.60 (m, 1H, H-20), 8.29–8.32 (m, 1H, H-18).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): -4.8 (C-14a), -4.3 (C-14b), 18.1 (C-15), 19.7 (C-13), 23.7 (C-9), 25.9 (C-16), 26.7 (C-8a), 28.8 (C-8b), 30.5 (C-10), 68.4 (C-11*/C-12*), 70.8 (C-11*/C-12*), 71.2 (C-7a), 88.0 (C-5), 97.4 (C-3a), 112.0 (C-2), 118.1 (C-20), 123.1 (C-7), 131.0 (C-19), 135.3 (C-6), 137.0 (C-18), 184.5 (C-17).

Nebendiastereomer:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.01 (s, 3H, H-14a), 0.03 (s, 3H, H-14b), 0.83 (s, 9H, H-16), 1.14 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 3H, H-13), 1.38 (s, 3H, H-8a), 1.51 (s, 3H, H-8b), 1.63–1.75 (m, 2H, H-10), 1.78–2.05 (m, 2H, H-9), 4.00–4.18 (m, 3H, H-7a, H-5, H-12), 5.15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-3a), 5.48–5.56 (m, 1H, H-11), 5.88 (m_c, 1H, H-6), 5.98 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz,

1H, H-7), 6.99–7.01 (m, 1H, H-19), 7.57–7.60 (m, 1H, H-20), 8.29–8.32 (m, 1H, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): –4.6 (C-14a), –4.2 (C-14b), 18.0 (C-15), 19.4 (C-13), 23.7 (C-9), 25.9 (C-16), 26.7 (C-8a), 28.8 (C-8b), 30.7 (C-10), 68.1 (C-11*/C-12*), 70.8 (C-11*/C-12*), 71.6 (C-7a), 87.2 (C-5), 97.3 (C-3a), 112.0 (C-2), 118.1 (C-20), 123.1 (C-7), 131.0 (C-19), 135.3 (C-6), 137.0 (C-18), 184.5 (C-17).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 339 (6) [$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}^+$], 279 (3), 239 (29), 221 (3), 195 (49), 171 (15), 155 (59) [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3^+$], 127 (22), 97 (19), 75 (100) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2^+$], 59 (39).

10.6.5 (4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-((3*aS*,5*R*,7*aS*)-2,2-dimethyl-5,7*a*-dihydro-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-5-yl)pentan-3-yl-*p*-methylbenzolsulfonat (217)

Unter Argonatmosphäre wurden 82,0 mg (0,22 mmol) des Alkohols **211** in 5 mL abs. CH_2Cl_2 und 0,5 mL abs. Pyridin gelöst. Dem wurden 126 mg (0,66 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid und 2,70 mg (0,02 mmol) DMAP zugegeben. Es wurde für 2 d im Bobenrohr auf 60 °C erhitzt. Dann wurde dem Ansatz NH_4Cl -Lösung zugegeben und es wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittelgradient: *n*-Hexan/TBME = 4:1 bis *n*-Hexan/TBME = 1:1).

Produkt: (4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-((3*aS*,5*R*,7*aS*)-2,2-dimethyl-5,7*a*-dihydro-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-5-yl)pentan-3-yl *p*-methylbenzolsulfonat

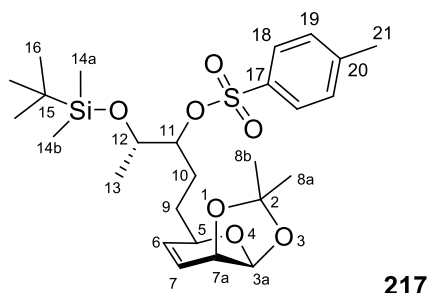
$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{SSi}$

$M = 526,76 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,43$ (*n*-Hex/TBME = 3:1)

$[\alpha]_D^{24} = 31^\circ$ ($c = 1$, CH_3Cl)

Ausbeute: 89,0 mg (0,17 mmol) 77%



2 Diastereomere Verhältnis: 0,72 : 0,28

IR (ν (cm⁻¹)): 2930 (m), 2857 (w), 2343 (w), 1599 (w), 1496 (w), 1463 (w), 1366 (s), 1238 (m), 1188 (m), 1176 (vs), 1096 (m), 1073 (vs), 1054 (m), 1017 (m), 965 (w), 915 (s), 836 (s), 812 (s), 776 (s), 736 (m), 707 (w), 665 (s), 613 (w), 575 (w), 553 (vs).

Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): -0.04 (s, 3H, H-14a), -0.03 (s, 3H, H-14b), 0.80 (s, 9H, H-16), 1.01 (d, ³*J*_{HH} = 6.4 Hz, 3H, H-13), 1.36 (s, 3H, H-8a), 1.48 (s, 3H, H-8b), 1.49–1.59 (m, 2H, H-10), 1.69–1.77 (m, 2H, H-9), 2.39 (s, 3H, H-21), 3.88–4.00 (m, 2H, H-11, H-12), 4.09–4.17 (m, 1H, H-7a), 4.35–4.43 (m, 1H, H-5), 5.10 (d, ³*J*_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-3a), 5.77 (m_c, 1H, H-6), 5.92 (ddd, ³*J*_{HH} = 10.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 4.3 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2.2 Hz, 1H, H-7), 7.23–7.32 (m, 2H, H-19), 7.71–7.78 (m, 2H, H-18).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): -4.9 (C-14a), -4.7 (C-14b), 17.9 (C-15), 19.9 (C-13), 21.5 (C-21), 23.3 (C-9), 25.7 (C-16), 26.5 (C-8a), 28.5 (C-8b), 29.7 (C-10), 69.6 (C-11*/C-12*), 70.6 (C-11*/C-12*), 70.9 (C-7a), 86.8 (C-5), 97.1 (C-3a), 111.7 (C-2), 122.5 (C-7), 127.7 (C-18), 129.6 (C-19), 134.5 (C-17), 135.3 (C-6), 144.4 (C-20).

Nebendiastereomer:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): -0.04 (s, 3H, H-14a), -0.03 (s, 3H, H-14b), 0.80 (s, 9H, H-16), 1.03 (d, ³*J*_{HH} = 6.3 Hz, 3H, H-13), 1.36 (s, 3H, H-8a), 1.47 (s, 3H, H-8b), 1.49–1.59 (m, 2H, H-10), 1.69–1.77 (m, 2H, H-9), 2.40 (s, 3H,

H-21), 3.88–4.00 (m, 2H, H-11, H-12), 4.09–4.17 (m, 1H, H-7a), 4.24–4.32 (m, 1H, H-5), 5.09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-3a), 5.74 (m_c, 1H, H-6), 5.92 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-7), 7.23–7.32 (m, 2H, H-19), 7.71–7.78 (m, 2H, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): –5.0 (C-14a), –4.9 (C-14b), 17.0 (C-13), 17.8 (C-15), 21.5 (21), 23.1 (C-9), 25.6 (C-16), 26.5 (C-8a), 28.5 (C-8b), 30.6 (C-10), 68.0 (C-11*/C-12*), 70.9 (C-2), 71.4 (C-11*/C-12*), 85.4 (C-5), 97.0 (C-3a), 111.7 (C-2), 122.4 (C-7), 127.7 (C-18), 129.7 (C-19), 134.2 (C-17), 135.3 (C-6), 144.6 (C-20).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 511 (6) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 411 (13) $[\text{M}^+ - \text{TBS}]$, 341 (4) $[\text{M}^+ - \text{TBS} - \text{OTos}]$, 279 (15), 229 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{S}^+]$, 211 (9) $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3^+]$, 165 (53), 159 (58), 113 (35), 91 (25), 73 (47), 43 (24).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NaO}_7\text{SSi}^+$: 549.2313 g/mol, gefunden: 549.2304 g/mol.

10.6.6 *tert*-Butyl((*S*)-5-((3*aS*,5*R*,7*aS*)-2,2-dimethyl-5,7*a*-dihydro-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-5-yl)pentan-2-yloxy)dimethylsilan (213)

In einem Bombenrohr wurden 332 mg (0,63 mmol) des Tosylats **217** in 14 mL abs. THF gelöst. Es wurden 191 mg (5,04 mmol) LiAlH_4 zugegeben und auf 75 °C erhitzt. Nach 3,5 Stunden wurden 30 mL gesättigte Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung zugegeben und erneut für 1 Stunde gerührt. Die Emulsion wurde zweimal mit EtOAc und zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an SiO_2 aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/TBME = 5:1). Es wurden 192 mg (0,54 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

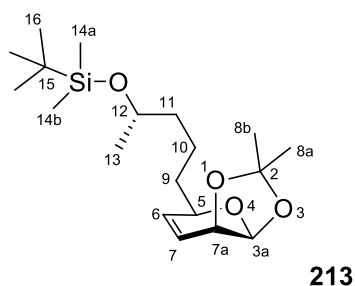
Produkt: *tert*-Butyl((*S*)-5-((3*aS*,5*R*,7*aS*)-2,2-dimethyl-5,7*a*-dihydro-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-5-yl)pentan-2-yloxy)dimethylsilan
 $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$

$$M = 356,57 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,53 \text{ (} n\text{-Hex/ TBME} = 5:1 \text{)}$$

$$[\alpha]_D^{24} = 54^\circ \text{ (} c = 1, \text{CH}_3\text{Cl)}$$

Ausbeute: 192 mg (0,54 mmol) 85%



IR (ν (cm^{-1})): 2930 (m), 2858 (w), 2365 (w), 2158 (w), 1473 (w), 1463 (w), 1370 (m), 1321 (w), 1237 (m), 1183 (w), 1164 (w), 1134 (m), 1075 (vs), 1052 (s), 1006 (m), 882 (m), 867 (m), 833 (vs), 806 (m), 772 (vs), 712 (w), 677 (w), 663 (w), 583 (w), 570 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): -0.01 (s, 3H, H-14a), -0.01 (s, 3H, H-14b), 0.83 (s, 9H, H-16), 1.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3H, H-13), 1.29–1.48 (m, 4H, H-10, H-11) 1.36 (s, 3H, H-8a), 1.51 (s, 3H, H-8b), 1.52–1.68 (m, 2H, H-4), 3.67–3.79 (m, 1H, H-12), 3.99–4.05 (m, 1H, H-5), 4.12–4.15 (m, 1H, H-7a), 5.15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-3a), 5.92–5.95 (m, 2H, H-6, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): -4.7 (C-14a), -4.5 (C-14b), 18,0 (C-15), 20.8 (C-10), 23.7 (C-13), 25.8 (C-16), 26.5 (C-8a), 28.5 (C-8b), 34.6 (C-9), 39.6 (C-11), 68.4 (C-12), 70.7 (C-7a), 71.9 (C-5), 97.2 (C-3a), 111.6 (C-2), 122.1 (C-7), 135.8 (C-6).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 341 (6) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 281 (7), 253 (7), 241 (35) $[\text{M}^+ - \text{TBS}]$, 223 (18), 213 (12), 183 (20) $[\text{C}_9\text{H}_{21}\text{OSi}^+]$, 171 (52), 159 (36), 149 (41) $[\text{C}_8\text{H}_{19}\text{OSi}^+]$, 129 (38), 107 (25), 79 (20), 75 (100) $[\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2^+]$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}^+$: 379.2275 g/mol, gefunden: 379.2275 g/mol.

10.6.7 (S)-5-((3aS,5R,7aS)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-5-yl)pentan-2-ol (218)

Zu einer Lösung von 20,8 mg (0,06 mmol) TBS-Ether **213** in 3 mL THF wurden 123 mg (0,39 mmol) TBAF gegeben. Es wurde 20 Stunden bei RT gerührt und im Anschluss das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organisch-Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/TBME = 10:1). Es wurden 14,0 mg (0,06 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (S)-5-((3aS,5R,7aS)-2,2-dimethyl-5,7a-dihydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-5-yl)pentan-2-ol

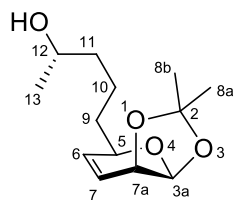
C₁₃H₂₂O₄

M = 242,31 g/mol

R_f = 0,21 (*n*-Hex/EtOAc = 1:1)

[α]_D²⁴ = 74° (c = 1, CH₃Cl)

Ausbeute: 14,0 mg (0,06 mmol) 100%



218

IR	(ν (cm^{-1})): 3397 (w, br), 2937 (m, br), 1459 (w), 1371 (m), 1322 (w), 1227 (s), 1189 (w), 1164 (m), 1128 (m), 1073 (vs), 1052 (s), 1008 (w), 882 (s), 771 (w), 709 (w), 572 (w).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 3H, H-13), 1.32 (s, 3H, H-8a), 1.35–1.50 (m, 4H, H-10, H-11), 1.47 (s, 3H, H-8b), 1.51–1.63 (m, 2H, H-9), 2.02 (s, br, 1H, H-12OH), 3.65–3.77 (m, 1H, H-12), 3.97–4.06 (m, 1H, H-5), 4.08–4.12 (m, 1H, H-7a), 5.11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-3a), 5.88–5.91 (m, 2H, H-6, H-7).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 20.8 (C-10), 23.4 (C-13), 26.4 (C-8a), 28.4 (C-8b), 34.3 (C-9), 38.9 (C-11), 67.5 (C-12), 70.5 (C-7a), 71.7 (C-5), 97.0 (C-3a), 111.5 (C-2), 122.0 (C-7), 135.7 (C-6).
MS	(EI, 70 eV); m/z (%): 227 (6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 167 (30), 155 (24) [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3^+$], 138 (22), 109 (14), 97 (82), 81 (46), 68 (80), 59 (100).
HRMS	(ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_4^+$: 265.1410 g/mol, gefunden: 265.1390 g/mol.

10.6.8 (3a*S*,5*R*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-5-[(4*S*)-4-(triphenylphosphoranylidene-acetoxy)pentyl]-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo-[4,5-*b*]pyran (219)

Zu einer Lösung von 36,0 mg (0,15 mmol) des Alkohols **218** in 3 mL abs. Toluol wurden 44,9 mg (0,15 mmol) Ketenylidentriphenylphosphoran (Ph_3PCCO) gegeben. Nach einer Stunde Erhitzen unter Rückfluss wurde das Lösungsmittel entfernt und es wurden 80,9 mg (0,15 mmol) eines schaumigen Feststoffes erhalten.

Produkt: (3a*S*,5*R*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-5-[(4*S*)-4-(triphenylphosphoranylidene-acetoxy)pentyl]-5,7a-dihydro-3a*H*-[1,3]dioxolo-[4,5-*b*]pyran

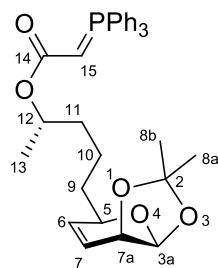
$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{P}$

$M = 544,62$ g/mol

$R_f = 0,13$ (MeOH/ $\text{H}_2\text{O} = 3:2 + 1\%$ TFA) RP-18-Phase

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = 32^\circ$ ($c = 1$, CH_3Cl)

Ausbeute: 80,9 mg (0,15 mmol) 100%



219

IR (ν (cm⁻¹)): 2933 (w, br), 1611 (s), 1574 (w), 1484 (m), 1437 (m), 1368 (s), 1318 (m), 1262 (m), 1223 (m), 1185 (w), 1163 (w), 1102 (s), 1071 (s), 1049 (s), 934 (w), 883 (s), 801 (m), 748 (m), 730 (m), 715 (s), 692 (vs), 587 (w), 552 (s).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆); δ (ppm): 0.77–0.88 (m, 3H, H-13), 0.78–1.83 (m, 6H, H-9, H-10, H-11), 1.33 (s, 3H, H-8a), 1.61 (s, 3H, H-8b), 3.19–3.33 (m, 1H, H-12), 3.63–3.80 (m, 1H, H-5), 3.86–3.98 (m, 1H, H-7a), 5.01 (d, ³J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-3a), 5.16–5.32 (m, 1H, H-15), 5.54–5.66 (m, 1H, H-6), 5.71–5.85 (m, 1H, H-7), 6.91–7.13 (m, 9H, H-Ar) 7.51–7.79 (m, 6H, H-Ar).

¹³C-NMR (75.4 MHz, C₆D₆); δ (ppm): 21.3 (C-10), 21.7 (C-13), 27.3 (C-8a), 29.4 (C-8b), 35.4 (C-9), 37.6 (C-11), 66.7 (C-12), 67.4 (C-15), 71.7 (C-7a), 72.4 (C-5), 98.1 (C-3a), 111.9 (C-2), 123.1 (C-7), 129.0, 129.2, 131.1, 131.2, 132.0, 132.7, 132.8, 133.6, 133.8 (15xC_{Ar}) 136.2 (C-6), 172.3 (C-14).

³¹P-NMR (121.5 MHz, C₆D₆); δ (ppm): 13.1, 15.2 (Rotamere).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 544 (13) [M⁺], 529 (11) [M⁺–CH₃], 486 (13), 457 (10), 389 (7), 333 (10), 321 (59) [C₂₀H₁₆OP⁺], 277 (100), 262 (26) [C₁₈H₁₅P⁺], 201 (30), 183 (34) [C₁₀H₁₅O₃⁺], 152 (12), 113 (13), 97 (17), 77 (20), 43 (22).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₃₃H₃₈O₅P⁺: 545.2451 g/mol, gefunden: 545.2472 g/mol.

10.6.9 (+)-Chloriolid (94)

Zu einer Lösung von 95,0 mg (0,17 mmol) des Phosphorylids **219** in 1,8 mL THF wurden 4 mL HCl (0,15 M) gegeben und für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Vollständigkeit der Entschützung wurde per RP-DC verfolgt. Im Anschluss wurde die erhaltene klare Lösung in eine eiskalte Emulsion aus 30 mL NaOH (0,25 M) und 30 mL CH₂Cl₂ gegeben. Die Phasen wurden schnell voneinander getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und dann für eine Stunde bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/TBME = 5:1). Es wurden 25 mg (0,11 mmol) (+)-Chloriolid (**94**) als weißer Feststoff erhalten.

Produkt: (+)-Chloriolid



$$M = 226,27 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,20 \text{ (} n\text{-Hexan/TBME = 5:1)}$$

$$[\alpha]_D^{24} = 138^\circ \text{ (c = 0,2, CH}_3\text{Cl)}$$

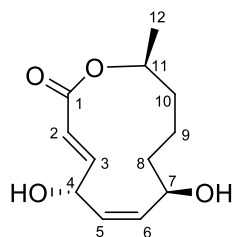
$$\text{Lit.: } [\alpha]_D^{25} = 107^\circ \text{ (c = 0,2, CH}_3\text{Cl)}^{[122]}$$

$$[\alpha]_D^{20} = 101^\circ \text{ (c = 0,21, CH}_2\text{Cl}_2)^{[132]}$$

$$[\alpha]_D^{25} = 105,9^\circ \text{ (c = 0,2, CH}_2\text{Cl}_2)^{[136]}$$

$$\text{Smp.: } 133,0\text{--}133,5^\circ\text{C}$$

Ausbeute: 25,0 mg (0,11 mmol) 65%



94

IR	(ν (cm^{-1})): 3283 (w, br), 2924 (vs), 2853 (s), 2383 (w), 2342 (m), 2309 (w), 2178 (w), 2151 (w), 2029 (w), 1713 (s), 1456 (m), 1377 (m), 1259 (s), 1173 (m), 1064 (m), 1021 (vs), 921 (w), 800 (s), 696 (m), 664 (w), 603 (m), 567 (s).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 3H, H-12), 1.37–1.87 (m, 6H, H-8, H-9, H-10), 4.59 (t, br, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 1H, H-7), 4.83–4.91 (m, 1H, H-4), 5.05–5.17 (m, 1H, H-11), 5.56 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 5.71 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-5), 6.14 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, 1H, H-2), 7.27 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, 1H, H-3).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 19.6 (C-12), 21.4 (C-9), 34.2 (C-10), 36.2 (C-8), 68.0 (C-4), 69.7 (C-7), 73.9 (C-11), 119.7 (C-2), 126.6 (C-5), 140.4 (C-6), 152.6 (C-3), 166.5 (C-1).
MS	(EI, 70 eV); m/z (%): 154 (100) [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3^+$], 125 (22), 97 (42) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2^+$], 84 (63) [$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2^+$], 55 (54).
HRMS	(ESI): m/z [$\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NaO}_4^+$: 249.1097 g/mol, gefunden: 249.1077 g/mol.

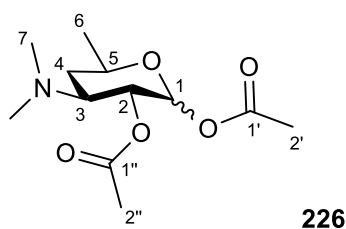
10.7 D-Desosamin-Baustein

10.7.1 1,2-Di-*O*-acetyl-D-Desosamin (226)

Eine Lösung von 850 mg (3,77 mmol) D-Desosamin Hydrochlorid (**225**) in 10 mL abs. CH₂Cl₂ wurde auf 0 °C gekühlt. Dem wurden 2,07 mL (22,6 mmol) Essigsäureanhydrid, 4,40 mL (31,6 mmol) Triethylamin sowie 230 mg (1,88 mmol) DMAP zugegeben. Es wurde einen Tag von 0 °C bis RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung abgebrochen und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über eine kurze Silica-Fritte aufgereinigt (Laufmittel: EtOAc/MeOH = 10:1). Es wurden 954 mg (3,68 mmol) eines gelblichen Öls erhalten.

Produkt: 1,2-Di-*O*-acetyl-D-Desosamin
 $C_{12}H_{21}NO_5$
 $M = 259,30 \text{ g/mol}$
 $R_f = 0,35 \text{ (EtOAc/MeOH = 10:1)}$

Ausbeute: 954 mg (3,68 mmol) 98%



IR ($\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$): 2972 (w), 2934 (w), 2835 (w), 2783 (w), 1743 (vs), 1668 (w), 1457 (w), 1370 (m), 1240 (s), 1218 (vs), 1161 (m), 1136 (m), 1083 (m), 1047 (s), 1010 (m), 979 (m), 923 (s), 901 (w), 870 (w), 845 (m), 805 (w), 676 (w).

Hauptisomer (α):

¹H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 1.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 3H, H-6), 1.31–1.46 (m, 1H, H-4a), 1.77–1.85 (m, 1H, H-4b), 2.01 (s, 3H, H-2''), 2.10 (s, 3H, H-2'), 2.26 (s, 6H, H-7), 3.10 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, 1H, H-3), 4.00 (m _c , 1H, H-5), 5.00 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, 1H, H-2), 6.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, 1H, H-1).
¹³C-NMR	(75.4 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 20.9 (C-6), 21.0 (C-2''), 21.1 (C-2'), 31.5 (C-4), 40.4 (C-7), 57.6 (C-3), 67.3 (C-5), 68.9 (C-2), 90.7 (C-1), 169.5 (C-1''), 170.2 (C-1').
Nebenisomer (β):	
¹H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 1.23 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 3H, H-6), 1.27–1.43 (m, 1H, H-4a), 1.70–1.84 (m, 1H, H-4b), 2.00 (s, 3H, H-2''), 2.03 (s, 3H, H-2'), 2.23 (s, 6H, H-7), 2.75 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, 1H, H-3), 3.66 (m _c , 1H, H-5), 4.87 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-2), 5.54 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-1).
¹³C-NMR	(75.4 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 20.9 (C-6), 21.0 (C-2''), 21.0 (C-2'), 30.4 (C-4), 40.5 (C-7), 63.1 (C-3), 69.7 (C-5), 70.4 (C-2), 93.6 (C-1), 169.4 (C-1''), 169.8 (C-1').
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 259 (8) [M ⁺], 200 (48) [M ⁺ –OAc], 158 (25) [C ₈ H ₁₆ NO ₂ ⁺], 140 (37), 116 (9), 98 (100) [C ₆ H ₁₀ O ⁺], 84 (33), 71 (32), 58 (8), 43 (66) [Ac ⁺].

10.7.2 2-O-Acetyl-3-dimethylamino-3,4,6-trideoxy- α -D-xylohexopyranosyltrichloracetimidat (227)

Zu einer Lösung von 462 mg (1,78 mmol) 1,2-Di-O-acetyl-D-Desosamin (**226**) in 6 mL abs. THF wurden 0,49 mL (4,45 mmol) Benzylamin gegeben und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über eine Silica-Fritte aufgereinigt (Laufmittel: EtOAc/MeOH = 10:1)

Das Produkt (315 mg, 1,45 mmol) wurde in 19 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 1,80 mL (18,0 mmol) Trichloracetonitril und 64,9 μ L (0,43 mmol) DBU zugegeben. Es wurde 1 Stunde gerührt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch (EtOAc/MeOH = 30:1). Es wurden 90 mg (0,34 mmol) eines leicht gelblichen Öls erhalten.

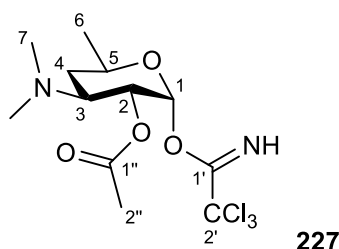
Produkt: 2-*O*-Acetyl-3-dimethylamino-3,4,6-trideoxy- α -D-xylohexopyranosyl trichloracetimidat

$C_{12}H_{19}Cl_3N_2O_4$

$M = 361,65 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,48$ (EtOAc/MeOH = 20:1)

Ausbeute: 90 mg (0,34 mmol) 14% (über 2 Stufen)



IR ($\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$): 3338 (w), 2939 (w), 2785 (w), 2337 (w), 1738 (s), 1671 (s), 1634 (m), 1542 (w), 1456 (w), 1371 (m), 1292 (m), 1234 (vs), 1141 (m), 1062 (vs), 1036 (s), 974 (m), 932 (w), 859 (w), 825 (m), 796 (s), 699 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2 \text{ Hz}$, 3H, H-6), 1.36–1.45 (m, 1H, H-4a), 1.80–1.85 (m, 1H, H-4b), 1.98 (s, 3H, H-2''), 2.25 (s, 6H, H-7), 3.21 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 11.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 11.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 4.0 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 4.01–4.11 (m, 1H, H-5), 5.00 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.1 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 6.33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 8.44 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 21.8 (C-6), 21.1 (C-2''), 31.7 (C-4), 40.5 (C-7), 57.6 (C-3), 67.7 (C-5), 69.4 (C-2), 91.4 (C-2'), 94.9 (C-1), 161.3 (C-1'), 170.5 (C-1'').

MS (EI, 70eV); m/z (%): 337 (2), 324 (3) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 301 (2) [$\text{M}^+ - \text{OAc}$], 235 (2), 217 (11), 200 (10), 174 (7), 158 (19) [$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$], 140 (23) [$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}^+$], 114 (12), 98 (100), 71 (63), 57 (16).

11. (+)-ASPICILIN

11.1 Darstellung des C-10-Spacers

11.1.1 Nonandial (262)

Zu einer Lösung aus 6,00 g (37,4 mmol) Nonan-1,9-diol (**261**) in 240 mL abs. CH_2Cl_2 wurden 24,2 g (112 mmol) Pyridiniumchlorochromat gegeben. Es wurde eine Stunde bei RT gerührt, dann wurde der Ansatz über Silicagel filtriert. Es wurden 4,37 g (28,0 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

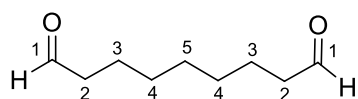
Produkt: Nonandial



$M = 156,22 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,46$ ($n\text{-Hex/EtOAc} = 5:1$)

Ausbeute: 4,37 mg (28,0 mmol) 75%



262

IR ($\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$): 2932 (s), 2849 (m), 1695 (vs), 1467 (w), 1436 (w), 1410 (m), 1300 (w), 1276 (m), 1268 (m), 1253 (m), 1196 (w), 1129 (w), 1097 (w), 1048 (w), 927 (m), 764 (s), 750 (s), 726 (m), 679 (w), 610 (w), 578 (w), 563 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1.16–1.29 (m, 6H, H-4, H-5), 1.44–1.58 (m, 4H, H-3), 2.32 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 1.8 \text{ Hz}$, 4H, H-2), 9.65 (t, $^3J_{\text{HH}} = 1.8 \text{ Hz}$ 2H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 21.7 (C-3), 28.7 (C-4), 28.8 (C-5), 43.6 (C-2), 202.5 (C-1).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 152 (63), 124 (42), 111 (55), 98 (28) [$C_7H_{14}^+$], 84 (60) [$C_5H_8O^+$], 83 (70), 73 (36), 69 (53), 60 (69), 55 (100) [$C_4H_7^+$].

11.1.2 9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)nonan-1-ol (**277**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 1,15 g (24,0 mmol) NaH in 250 mL abs. THF suspendiert. Dem wurden 7,00 g (43,7 mmol) Nonan-1,9-diol (**261**) zugegeben und für 45 min bei RT gerührt. Dann wurden 6,65 g (44,1 mmol) TBSCl zugesetzt und 2 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt über eine kurze Silica-Fritte aufgereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 5:1). Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

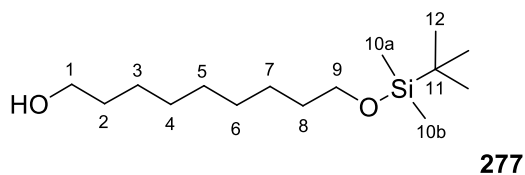
Produkt: 9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)nonan-1-ol

$C_{15}H_{34}O_2Si$

$M = 274,51$ g/mol

$R_f = 0,46$ (*n*-Hex/EtOAc = 4:1)

Ausbeute: 8,67 g (31,6 mmol) 72%



IR (ν (cm^{-1})): 2928 (s), 2856 (s), 1472 (m), 1463 (m), 1388 (w), 1361 (w), 1276 (w), 1255 (s), 1098 (s), 1006 (m), 938 (w), 834 (vs), 813 (m), 773 (vs), 750 (m), 662 (w), 601 (w), 573 (w), 564 (w).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 0.01 (s, 6H, H-10a, H-10b), 0.86 (s, 9H, H-12), 1.21–1.36 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 1.41–1.60 (m, 4H, H-2, H-8), 3.56 (t, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 3.59 (t, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 2H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): -5.3 (C-10a), -3.6 (C-10b), 18.3 (C-11), 25.6 (C-5), 25.7, 25.8, 29.3, 29.5 (C-3, C-4, C-6, C-7), 25.9 (C-12), 32.8 (C-8), 32.8 (C-2), 63.0 (C-1), 63.3 (C-9).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 217 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 199 (4), 171 (2), 143 (2), 125 (3), 105 (30), 83 (57), 75 (82) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{OSi}^+$], 69 (100).

11.1.3 9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)nonanal (**278**)

8,48 g (30,9 mmol) **277** wurden in 200 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und 14,0 g Aluminiumoxid (neutral) und 7,99 g (37,1 mmol) PCC zugesetzt. Es wurde 3 Stunden bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wurde über Silica filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (n -Hexan/EtOAc = 20:1). Es wurden 6,90 g (25,3 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

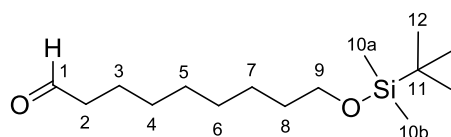
Produkt: 9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)nonanal

$\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$

$M = 272,50 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,34$ (n -Hex/EtOAc = 20:1)

Ausbeute: 6,90 g (25,3 mmol) 82%



278

IR (ν (cm^{-1})): 2929 (s), 2857 (s), 1709 (s), 1463 (m), 1412 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1276 (m), 1255 (s), 1095 (s), 1006 (w), 938 (m), 833 (vs), 812 (m), 772 (vs), 751 (s), 662 (m).

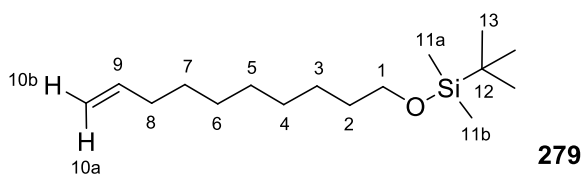
¹H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 0.00 (s, 6H, H-10a, H-10b), 0.85 (s, 9H, H-12), 1.21–1.34 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7), 1.39–1.64 (m, 4H, H-3, H-8), 2.37 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H-2) 3.55 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 2H, H-9), 9.71 (t, $^3J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, 1H, H-1).
¹³C-NMR	(75.4 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): –5.3 (C-10a), –5.3 (C-10b), 18.3 (C-11), 22.0 (C-3), 25.9 (C-12), 29.0, 29.0, 29.1, 29.3 (C-4, C-5, C-6, C-7), 32.8 (C-8), 43.8 (C-2), 63.2 (C-9), 202.7 (C-1).
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 255 (6) [C ₁₄ H ₂₇ O ₂ Si ⁺], 231 (8), 213 (100) [C ₁₁ H ₂₁ O ₂ Si ⁺], 171 (8), 157 (6), 129 (7), 121 (7), 93 (9), 75 (66) [C ₂ H ₇ OSi ⁺], 69 (21), 69 (21), 55 (22).

11.1.4 *tert*-Butyl(dec-9-enyloxy)dimethylsilan (279)

Unter Argonatmosphäre wurden 7,99 g (22,4 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 65 mL abs. THF suspendiert. Dem wurden bei 0 °C 8,90 mL (21,5 mmol) *n*-BuLi (2,41 M) zugetropft und eine halbe Stunde gerührt. Die rote Lösung wurde auf –78 °C gekühlt und 4,51 g (16,6 mmol) des Aldehyds **278** in 10 mL abs. THF zugegeben. Die Reaktion wurde über 23 Stunden von –78 °C auf RT erwärmt und anschließend durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Es wurde dreimal mit Et₂O extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das erhaltene Rohprodukt über eine Silica Fritte aufgereinigt (*n*-Hexan). Es wurden 3,26 g (12,0 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: *tert*-Butyl(dec-9-enyloxy)dimethylsilan
 C₁₆H₃₄OSi
 M = 270,53 g/mol
 R_f = 0,88 (*n*-Hex/TBME = 30:1)

Ausbeute: 3,26 g (12,0 mmol) 73%



- IR** (v (cm⁻¹)): 2928 (s), 2856 (s), 1642 (w), 1472 (m), 1463 (m), 1388 (w), 1361 (w), 1255 (m), 1098 (s), 1006 (w), 939 (w), 909 (m), 834 (vs), 812 (w), 774 (vs), 724 (w), 661 (w), 565 (w).
- ¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.03 (s, 6H, H-11a, H-11b), 0.88 (s, 9H, H-13), 1.23–1.54 (m, 12H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 1.97–2.07 (m, 2H, H-8), 3.58 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-1), 4.90 (m_c, 1H, H-10a), 4.97 (m_c, 1H, H-10b), 5.79 (ddt, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, 1H, H-9).
- ¹³C-NMR** (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): –5.6 (C-11a), –5.3 (C-11b), 18.4 (C-12), 25.8 (C-3), 26.0 (C-13), 28.9, 29.1, 29.4, 29.5 (C-4, C-5, C-6, C-7), 32.9 (C-2), 33.8 (C-8), 63.3 (C-1), 114.1 (C-10), 139.1 (C-9).
- MS** (EI, 70eV); m/z (%): 213 (19) [M⁺–C₄H₉], 195 (3), 185 (3), 129 (2), 115 (3) [C₆H₁₅Si⁺], 101 (4), 89 (12), 75 (100) [C₂H₇OSi⁺].

11.1.5 (R)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)decan-1,2-diol (280)

13,7 g AD-mix β wurden in 14 mL *t*-BuOH und 14 mL Wasser suspendiert. Dem wurden 927 mg (9,75 mmol) Pyridin zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 2,64 g (9,75 mmol) des Olefins **279** gelöst in 6 mL *t*-BuOH und 6 mL Wasser zugegeben. Die Reaktion wurde 22 Stunden bei 0 °C gerührt und dann mit halbgesättigter Na₂SO₄-Lösung abgebrochen. Es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen sowie mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt über eine Fritte aufgereinigt. (*n*-Hexan/EtOAc = 1:1). Es wurden 9,93 g (9,75 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (R)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)decan-1,2-diol

C₁₆H₃₆O₃Si

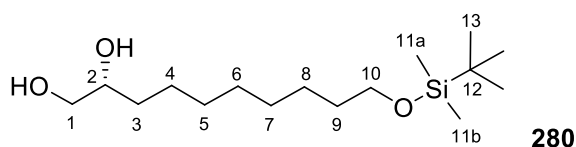
M = 304,54 g/mol

$$R_f = 0,31 \text{ (} n\text{-Hex/EtOAc} = 1:1 \text{)}$$

$$[\alpha]_D^{24} = -2^\circ \text{ (} c = 1, \text{CH}_3\text{Cl)}$$

Ausbeute: 2,93 g (9,75 mmol) 100%

Die Stereoselektivität der Reaktion ist nicht bekannt



IR (v (cm⁻¹)): 3323 (w, br), 2933 (m), 2857 (m), 1771 (m), 1759 (m), 1464 (w), 1386 (w), 1249 (m), 1095 (m), 1006 (w), 907 (s), 834 (s), 775 (m), 729 (vs).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.01 (s, 6H, H-11a, H-11b), 0.85 (s, 9H, H-13), 1.21–1.51 (m, 14H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 2.96 (s, br, 2H, H-1OH, H-2OH), 3.37 (m_c, 1H, H-2), 3.52–3.69 (m, 4H, H-1, H-10).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): -5.3 (C-11a), -5.3 (C-11b), 18.3 (C-12), 25.5, 25.7, 29.3, 29.5, 29.6 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 25.9 (C-13), 32.8 (C-9), 33.1 (C-3), 63.3 (C-10), 66.7 (C-1), 72.3 (C-2).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 274 (4) [M⁺-2CH₃], 273 (9) [M⁺-CH₃O], 255 (3), 230 (4), 229 (10) [C₁₃H₂₉OSi⁺], 213 (3), 199 (2), 185 (3), 171 (2), 149 (3), 131 (11), 115 (11) [C₆H₁₅Si⁺], 105 (23), 95 (55), 81 (72), 75 (100) [C₃H₇O₂⁺], 67 (35).

11.1.6 (R)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxydecyl 4-methylbenzenesulfonat (281)

Unter Argonatmosphäre wurden 2,50 g (8,22 mmol) des Diols **280** in 15 mL abs. CH₂Cl₂ und 1,25 mL (9,04 mmol) abs. Triethylamin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dem wurden 103 mg (0,41 mmol) Bu₂SnO und 1,57 g (8,22 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Nach 24 Stunden rühren wurde NaHCO₃-Lösung zugegeben und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die gesammelten CH₂Cl₂ Phasen wurden mit Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das

erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/CHCl₃/EtOAc = 8:4:1). Es wurden 2,80 g (6,10 mmol) eines weißen waxartigen Feststoffs erhalten.

Produkt: (*R*)-10-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxydecyl 4-methylbenzolsulfonat

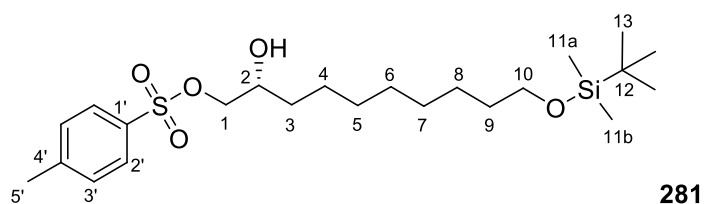
C₂₃H₄₂O₃SSi

M = 458,73 g/mol

R_f = 0,21 (*n*-Hexan/CHCl₃/EtOAc = 8:4:1)

[α]_D²⁴ = −5° (c = 1, CH₃Cl)

Ausbeute: 2,80 g (6,10 mmol) 74%



IR (v (cm^{−1})): 2929 (m), 2856 (m), 1599 (w), 1463 (w), 1360 (m), 1308 (w), 1256 (m), 1212 (w), 1189 (m), 1176 (s), 1096 (s), 1020 (w), 998 (m), 832 (vs), 812 (s), 774 (vs), 706 (w), 666 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.01 (s, 6H, H-11a, H-11b), 0.85 (s, 9H, H-13), 1.18–1.50 (m, 14H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 2.21 (d, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H-2OH), 2.41 (s, 3H, H-5'), 3.55 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-10), 3.74–4.12 (m, 3H, H-1, H-2), 7.29–7.35 (m, 2H, H-3'), 7.74–7.79 (m, 2H, H-2').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): −5.3 (C-11a), −5.3 (C-11b), 18.3 (C-12), 21.6 (C-5'), 25.1, 25.7, 29.3, 29.3, 29.4 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 25.9 (C-13), 32.6 (C-9), 32.8 (C-3) 63.2 (C-10), 69.4 (C-2), 73.9 (C-1), 127.9 (C-2'), 129.9 (C-3'), 132.7 (C-1'), 144.9 (C-4').

MS (EI, 70eV); m/z (%): 458 (22) [M⁺], 428 (8) [M⁺−2CH₃], 400 (13) [C₁₉H₃₂O₅SSi⁺], 364 (6), 340 (29), 326 (16) [C₁₇H₂₆O₄S⁺], 305 (40), 303 (24)

$[M^+-Tos]$, 281 (49), 229 (32) $[C_{13}H_{29}OSi^+]$, 207 (89), 193 (34), 149 (44), 135 (40), 95 (39), 91 (100) $[C_7H_7^+]$.

11.1.7 (S)-10-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)decan-2-ol (282)

Zu einer Lösung von 900 mg (1,96 mmol) des Tosylats **281** in 15 mL abs. THF wurden bei 0 °C 233 mg (5,89 mmol) $LiAlH_4$ gegeben. Es wurde 2 Stunden von 0 °C bis RT gerührt und dann Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung zugegeben. Nach einer Stunde rühren wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 521 mg (1,81 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (S)-10-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)decan-2-ol

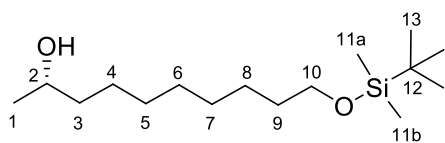
$C_{16}H_{36}O_2Si$

$M = 288,54 \text{ g/mol}$

$R_f = 0,56$ (*n*-Hex/EtOAc = 3:1)

$[\alpha]_D^{24} = -7^\circ$ ($c = 0,1$, CH_3Cl)

Ausbeute: 521 mg (1,81 mmol) 92%



282

IR (ν (cm^{-1})): 3440 (w, br), 2929 (vs), 2856 (s), 1599 (w), 1463 (w), 1361 (m), 1255 (m), 1190 (m), 1178 (s), 1098 (s), 972 (m), 835 (vs), 814 (m), 775 (s), 667 (m).

¹H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): 0.00 (s, 6H, H-11a, H-11b), 0.85 (s, 9H, H-13), 1.13 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3H, H-1), 1.18–1.85 (m, 14H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 3.55 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 2H, H-10), 3.66–3.79 (m, 1H, H-2).
¹³C-NMR	(75.4 MHz, CDCl ₃); δ (ppm): –5.3 (C-11a), –5.3 (C-11b), 18.3 (C-12), 23.4 (C-1), 25.5, 25.7, 25.7, 29.3, 29.5 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 25.9 (C-13), 32.8 (C-9), 39.3 (C-3) 63.2 (C-10), 68.0 (C-2).
MS	(EI, 70eV); m/z (%): 231 (2) [M ⁺ –C ₄ H ₉], 229 (6), 213 (21), 115 (10) [C ₆ H ₁₅ Si ⁺], 105 (23), 97 (32), 83 (73), 75 (100) [C ₂ H ₇ OSi ⁺], 69 (54).

11.1.8 (S)-2,2,3,3,5,15,15,16,16-Nonamethyl-4,14-dioxa-3,15-disilaheptadecan (283)

Zu einer Lösung von 447 mg (1,55 mmol) des Alkohols **282** in 10 mL abs. CH₂Cl₂ wurden bei 0 °C 257 mg TBSCl (1,71 mmol) und 127 mg (1,87 mmol) Imidazol gegeben. Es wurde 24 Stunden von 0 °C bis RT gerührt und im Anschluss die Reaktion durch die Zugabe von Wasser abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂ Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 621 mg (1,54 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (S)-2,2,3,3,5,15,15,16,16-Nonamethyl-4,14-dioxa-3,15-disilaheptadecan

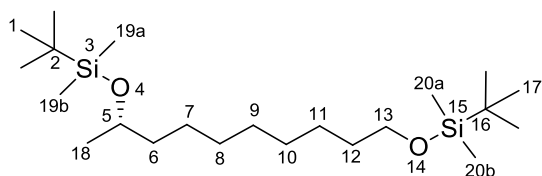


$$M = 402,80 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,94 \text{ (} n\text{-Hex/Et}_2\text{O} = 10:1 \text{)}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = 11^\circ \text{ (} c = 0,5, \text{CH}_3\text{Cl)}$$

Ausbeute: 621 mg (1,54 mmol) 99%

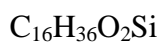
**283**

- IR** (v (cm⁻¹)): 2935 (vs), 2860 (s), 1770 (s), 1760 (s), 1473 (w), 1375 (w), 1248 (vs), 1102 (m), 1058 (m), 836 (s), 773 (s).
- ¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.03 (s, 12H, H-19a, H-19b, H-20a, H-20b), 0.86 (s, 9H, H-1), 0.87 (s, 9H, H-17), 1.09 (d, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 3H, H-18), 1.20–1.54 (m, 14H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12), 3.58 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-13), 3.69–3.81 (m, 1H, H-5).
- ¹³C-NMR** (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): -5.3 (C-20a), -5.3 (C-20b), -4.7 (C-19a), -4.4 (C-19b), 18.2 (C-16), 18.4 (C-2), 23.8 (C-18), 25.8, 25.8, 29.4, 29.6, 29.6 (C-7, C-8, C-9, C-10, C-11), 25.9 (C-1), 26.0 (C-17), 32.9 (C-12), 39.8 (C-6), 63.3 (C-13), 68.6 (C-5).
- MS** (EI, 70eV); m/z (%): 387 (4) [M⁺-CH₃], 345 (5) [M⁺-C₄H₉], 235 (2), 233 (16), 213 (8) [C₁₂H₂₅OSi⁺], 189 (43), 149 (37), 147 (77), 115 (11) [C₆H₁₅Si⁺], 97 (42), 83 (82), 75 (100) [C₂H₇OSi⁺], 73 (54), 69 (48), 55 (46).

11.1.9 (S)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)decan-1-ol (284)

273 mg (0,678 mmol) Di-TBS-Ether **283** wurden in 3 mL abs. THF und 1,2 mL abs. Pyridin gelöst. Dem wurden 0,30 mL HF-Pyridin-Lösung (70% HF, 30% Pyridin) zugegeben und 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch den Zusatz von NaHCO₃-Lösung beendet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen sowie mit MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (n-Hexan/TBME= 4:1). Es wurden 95,0 mg (0,32 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (S)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)decan-1-ol

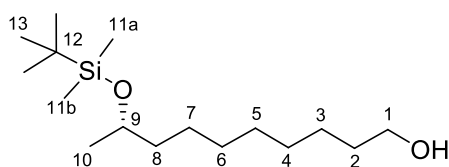


$$M = 288,54 \text{ g/mol}$$

$$R_f = 0,15 \text{ (} n\text{-Hex/TBME} = 4:1 \text{)}$$

$$[\alpha]_D^{24} = 25^\circ \text{ (} c = 0,5, \text{CH}_3\text{Cl)}$$

Ausbeute: 95,0 mg (0,32 mmol) 49%



284

IR (ν (cm^{-1})): 3334 (w, br), 2930 (s), 2856 (m), 1770 (m), 1760 (m), 1463 (m), 1474 (m), 1250 (s), 1135 (m), 1054 (s), 1005 (m), 939 (w), 882 (w), 833 (vs), 806 (m), 772 (vs), 724 (w), 663 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 0.02 (s, 6H, H-11a, H-11b), 0.86 (s, 9H, H-13), 1.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3H, H-10), 1.20–1.59 (m, 14H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 3.61 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 3.69–3.79 (m, 1H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): –4.7 (C-11a), –4.4 (C-11b), 18.2 (C-12), 23.8 (C-10), 25.7, 25.7, 29.4, 29.6, 29.6 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7), 25.8 (C-13), 32.8 (C-2), 39.7 (C-8), 63.0 (C-1), 68.6 (C-9).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 273 (2) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 231 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 229 (3) [$\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{OSi}^+$], 213 (4), 185 (3), 159 (19) [$\text{C}_8\text{H}_{19}\text{OSi}^+$], 143 (2), 129 (3) [$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}^+$], 119 (13), 105 (18), 97 (27), 83 (63), 75 (100), [$\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}^+$], 69 (37), 55 (47).

11.1.10 (S)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)decanal (269)

Zu einer Lösung von 40,4 mg (0,14 mmol) des Alkohols **284** in 3 mL abs. CH_2Cl_2 wurden 50,0 mg (0,21 mmol) PCC gegeben. Es wurde eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend

wurde das Rohprodukt über eine Silica-Fritte gegeben (Et₂O) und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 15,0 mg (0,05 mmol) eines farblosen Öls erhalten.

Produkt: (S)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)decanal

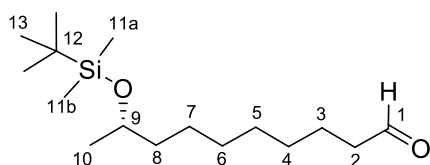
C₁₆H₃₄O₂Si

M = 286,53 g/mol

R_f = 0,38 (*n*-Hex/Et₂O = 10:1)

[α]_D²⁴ = 6° (c = 0,2, CH₃Cl)

Ausbeute: 15,0 mg (0,05 mmol) 38%



269

IR (ν (cm⁻¹)): 2933 (vs), 2857 (s), 1770 (s), 1760 (s), 1730 (m), 1463 (w), 1375 (m), 1248 (vs), 1458 (s), 836 (s), 774 (s).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0.02 (s, 3H, H-11a), 0.02 (s, 3H, H-11b), 0.86 (s, 9H, H-13), 1.08 (d, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 3H, H-10), 1.20–1.65 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 2.39 (dt, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 1.9 Hz, 2H, H-2), 3.68–3.79 (m, 1H, H-9), 9.74 (t, ³J_{HH} = 1.9 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): -4.7 (C-11a), -4.4 (C-11b), 18.2 (C-12), 22.0, 25.7, 29.1, 29.3, 29.5 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7), 23.8 (C-10), 25.9 (C-13), 39.7 (C-8), 43.9 (C-2), 68.6 (C-9), 202.9 (C-1).

MS (EI, 70eV); m/z (%): 229 (40) [M⁺-C₄H₉], 159 (23) [C₈H₁₉OSi⁺], 145 (10), 131 (22) [C₆H₁₅OSi⁺], 115 (7) [C₆H₁₅Si⁺], 95 (32), 75 (100), [C₂H₇OSi⁺], 73 (32), 55 (12).

D LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Nuhn, L. Wessjohann, *Naturstoffchemie Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, 4., neu bearbeitete Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **2006**, 3–12.
- [2] G. Habermehl, P. E. Hamann, H. C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie eine Einführung*, 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, **2008**, 1–4.
- [3] R. Schobert, G. Spiteller, O. Vostrowsky, *Naturstoffchemie*, 2. Auflage, Bayreuth, **2003**, 1.
- [4] J. A. Semlyen, *Large Ring Molecules*, 1. Auflage, Wiley, New York, **1996**, 345–375.
- [5] E. Marsault, M. L. Peterson, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1961–2004.
- [6] C. Adessi, C. Soto, *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 963–978.
- [7] C. Gilon, D. Halle, M. Chorev, Z. Selinger, G. Byk, *Biopolymers* **1991**, 31, 745–750.
- [8] R. P. McGeary, D. P. Fairlie, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **1998**, 1, 208–217.
- [9] P. K. Madala, J. D. Tyndall, T. Nall, D. P. Fairlie, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3299–3850.
- [10] S. Sano, K. Ikai, K. Katayama, K. Takesako, T. Nakamura, A. Obayashi, Y. Ezure, H. Enomoto, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1685–1696.
- [11] J. W. Janetka, P. Raman, K. Satyshur, G. R. Flentke, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 441–442.
- [12] T. W. Ridky, C. E. Cameron, J. Cameron, J. Leis, T. Copeland, A. Wlodawer, I. T. Weber, R. W. Harrison, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 4709–4717.
- [13] M. J. Todd, E. Freire, *Proteins* **1999**, 36, 147–156.
- [14] R. C. Reid, L. K. Pattenden, J. D. Tyndall, J. L. Martin, T. Walsh, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1641–1651.
- [15] A. A. Patchett, E. Harris, E. W. Tristram, M. J. Wyvratt, M. T. Wu, D. Taub, E. R. Peterson, T. J. Ikeler, J. ten Broeke, L. G. Payne, D. L. Ondeyka, E. D. Thorsett, W. J. Greenlee, N. S. Lohr, R. D. Hoffsommer, H. Joshua, W. V. Ruyle, J. W. Rothrock, S.

- D. Aster, A. L. Maycock, F. M. Robinson, R. Hirschmann, C. S. Sweet, E. H. Ulm, D. M. Gross, T. C. Vassil, C. A. Stone, *Nature* **1980**, 288, 280–283.
- [16] H. L. Sham, G. Bolis, H. H. Stein, S. W. Fesik, P. A. Marcotte, J. J. Plattner, C. A. Rempel, J. Greer, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 284–295.
- [17] C. Hutchins, J. Greer, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1991**, 26, 77–127.
- [18] S. Thaisrivongs, J. R. Blinn, D. T. Pals, S. R. Turner, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1276–1282.
- [19] H. M. Holden, D. E. Tronrud, A. F. Monzingo, L. H. Weaver, B. W. Matthews, *Biochemistry* **1987**, 26, 8542–8553.
- [20] G. M. Ksander, R. de Jesus, A. Yuan, R. D. Ghai, C. McMartin, R. Bohacek, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 506–514.
- [21] G. M. Ksander, R. de Jesus, A. Yuan, R. D. Ghai, A. Trapani, C. McMartin, R. Bohacek, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 495–505.
- [22] R. M. Jones, P. D. Boatman, G. Semple, Y. J. Shin, S. Y. Tamura, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2003**, 3, 530–543.
- [23] T. Klabunde, G. Hessler, *ChemBioChem* **2002**, 3, 928–944.
- [24] D. A. Horton, G.T. Bourne, M. L. Smythe, *Mol. Diversity* **2002**, 5, 289–304.
- [25] E. De Clercq, N. Yamamoto, R. Pauwels, M. Baba, D. Schols, H. Nakashima, J. Balzarini, Z. Debyser, B. A. Murrer, D. Schwartz, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, 89, 5286–5290.
- [26] E. De Clercq, N. Yamamoto, R. Pauwels, J. Balzarini, M. Witvrouw, K. De Vreese, Z. Debyser, B. Rosenwirth, P. Peichl, R. Datema, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, 38, 668–674.
- [27] H. C. Joao, K. De Vreese, R. Pauwels, E. De Clercq, G. W. Henson, G. J. Bridger, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3865–3873.
- [28] A. Steen, T. W. Schwartz, M. M. Rosenkilde, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 1605–1621.
- [29] E. De Clercq, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 581–587.

- [30] S. Rusconi, M. Lo Cicero, O. Vigano, F. Sirianni, E. Bulgheroni, S. Ferramosca, A. Bencini, A. Bianchi, L. Ruiz, C. Cabrera, J. Martinez-Picado, C. T. Supuran, M. Galli, *Molecules* **2009**, 14, 1927–1937.
- [31] E. Marsault, K. Benakli, S. Beaubien, C. Saint-Louis, R. Deziel, G. Fraser, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4187–4190.
- [32] G. Fraser, E. Marsault, B. Coolie, L. ver Donck, *Gastroenterology* **2006**, 130, A31.
- [33] A. A. Bogan, K. S. Thorn, *J. Mol. Biol.* **1998**, 280, 1–9.
- [34] B. Ma, R. Nussinov, *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, 7, 999–1005.
- [35] E. De Clercq, N. Yamamoto, R. Pauwels, J. Balzarini, M. Witvrouw, K. De Vreese, Z. Debyser, B. Rosenwirth, P. Peichl, R. Datema, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, 38, 668–674.
- [36] E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Lee, N. K. Terrett, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, 7, 608–624.
- [37] V. A. Johnson, E. K. Singh, L. A. Nazarova, L. D. Alexander, S. R. McAlpine, *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, 1380–1402.
- [38] B. Z. Stanton, L. F. Peng, N. Maloof, K. Nakai, X. Wang, J. L. Duffner, K. M. Taveras, J. M. Hyman, S. W. Lee, A. N. Koehler, J. K. Chen, J. L. Fox, A. Mandinova, S. L. Schreiber, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, 5, 154–156.
- [39] S. Maliartchouk, Y. Feng, L. Ivanisevic, T. Debeir, A. C. Cuello, K. Burgess, H. U. Saragovi, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 57, 385–391.
- [40] M. Pattarawarapan, M. C. Zaccaro, U. H. Saragovi, K. Burgess, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4387–4390.
- [41] M. C. Zaccaro, H. B. Lee, M. Pattarawarapan, Z. Xia, A. Caron, P. J. L’Heureux, Y. Bengio, K. Burgess, H. U. Saragovi, *Chem. Biol.* **2005**, 12, 1015–1028.
- [42] A. Parenty, X. Moreau, J. M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911–939.
- [43] J. S. Davies, *J. Pept. Sci.* **2003**, 9, 471–501.
- [44] F. Kopp, M. A. Marahiel, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 735–749.
- [45] S. Y. Han, Y. A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2447–2467.
- [46] E. Gonthier, R. Breinbauer, *Mol. Diversity* **2005**, 9, 51–62.

- [47] J. Mulzer, H. M. Kirstein, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 910–923.
- [48] S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georinou, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3512–3513.
- [49] S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3515–3516.
- [50] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614–5616.
- [51] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Letters* **1976**, 1, 49–50.
- [52] K. Burgess, D. Lim, M. Bois-Choussy, J. Zhi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3345–3348.
- [53] C. Fotsch, G. Kumaravel, S. K. Sharma, A. D. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2125–2130.
- [54] J. Zhu, *Synlett* **1997**, 2, 133–144.
- [55] P. Grieco, P. Campiglia, I. Gomez-Monterrey, T. Lama, E. Novellino, *Synlett* **2003**, 2216–2218.
- [56] A. Gradillas, J. Perez-Castells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6086–6101.
- [57] S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9606–9614.
- [58] P. Van de Weghe, J. Eustache, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 1495–1519.
- [59] J. M. Holub, K. Kirshenbaum, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1325–1337.
- [60] G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 278–308.
- [61] R. E. Looper, D. Pizzirani, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2063–2066.
- [62] R. A. Turner, A. G. Oliver, R. S. Lokey, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5011–5014.
- [63] T. Pirali, V. Faccio, R. Mossetti, A. A. Grolla, S. Di Micco, G. Bifulco, A. A. Genazzani, G. C. Tron, *Mol. Diversity* **2010**, 14, 109–121.
- [64] C. E. Hoyle, A. B. Lowe, C. N. Bowman, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1355–1387.
- [65] A. A. Aimetti, R. K. Shoemaker, C. C. Lin, K. S. Anseth, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4061–4063.
- [66] J. W. Janetka, P. Raman, K. Satyshur, G. R. Flentke, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 441–442.

- [67] S. Venkatraman, F. G. Njoroge, V. M. Girijavallabhan, V. S. Madison, N. H. Yao, A. J. Prongay, N. Butkiewicz, J. Pichardo, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5088–5091.
- [68] S. Venkatraman, V. Grijavallabhan, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5453–5458.
- [69] C. W. West, D. H. Rich, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1819–1822.
- [70] C. P. Decicco, Y. Song, D. A. Evans, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1029–1032.
- [71] M. A. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235–1246.
- [72] E. Marsault, P. Deslongchamps, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3317–3320.
- [73] S. Phoenix, M. S. Reddy, P. Deslongchamps, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13989–13995.
- [74] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. Murphy, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2537–2547.
- [75] V. Balraju, D. S. Reddy, M. Periasamy, J. Iqbal, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9626–9628.
- [76] A. C. Spivey, J. McKendrick, R. Srikanan, B. A. Helm, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1843–1851.
- [77] K. Akaji, K. Teruya, M. Akaji, S. Aimoto, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2293–2303.
- [78] G. Byk, M. Cohen-Ohana, D. Raichman, *Biopolymers* **2006**, 84, 274–282.
- [79] K. X. Chen, F. G. Njoroge, A. Prongay, J. Pichardo, V. Madison, V. Girijavallabhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4475–4478.
- [80] X. Geng, M. L. Miller, S. Lin, I. Ojima, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3733–3736.
- [81] A. M. Elder, D. H. Rich, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1443–1446.
- [82] I. Ojima, X. Geng, S. Lin, P. Pera, R. J. Bernacki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 349–352.
- [83] B. Barnickel, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6317–6336.
- [84] M. Kaiser, C. Siciliano, I. Assfalg-Machleidt, M. Groll, A. G. Milbradt, A. G. L. Moroder, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3435–3437.
- [85] J. Tilley, G. Kaplan, N. Fotouhi, B. Wolitzky, K. Rowan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1163–1165.
- [86] H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 274–277.

- [87] H. J. Bestmann, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 361–376.
- [88] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 780–782.
- [89] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6587–6590.
- [90] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 791–792.
- [91] I. Akritopoulou-Zanze, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 324–331.
- [92] C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 51–80.
- [93] B. Beck, G. Larbig, B. Mejat, M. Magnin-Lachaux, A. Picard, E. Herdtweck, A. Domling, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1047–1050.
- [94] A. K. Yudin, R. Hili, *Chemistry* **2007**, 13, 6538–6542.
- [95] M. J. Jebrail, A. H. Ng, V. Rai, R. Hili, A. K. Yudin, A. R. Wheeler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 8625–8629.
- [96] J. E. Forsee, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4381–4385.
- [97] K. C. Swamy, N. N. Kumar, E. Balaraman, K. V. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551–2651.
- [98] D. H. Steinman, M. L. Curtin, R. B. Garland, S. K. Davidsen, H. R. Heyman, J. H. Holms, D. H. Albert, T. J. Magoc, I. B. Nagy, P. A. Marcotte, J. Li, D. W. Morgan, C. Hutchins, J. B. Summers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2087–2092.
- [99] V. R. Balraju, D. S. Reddy, M. Periasamy, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5207–5210.
- [100] J. T. Njardarson, K. Biswas, S. J. Danishefsky, *Chem. Commun.* **2002**, 23, 2759–2761.
- [101] D. K. Mohapatra, P. P. Das, M. R. Pattanayak, G. Gayatri, G. N. Sastry, J. S. Yadav, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 25, 4775–4784.
- [102] E. Vedejs, M. A. Zajac, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2451–2454.
- [103] K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13177–13181.
- [104] L. A. Paquette, K. W. Lai, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2111–2113.
- [105] P. Nuhn, L. Wessjohann, *Naturstoffchemie Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, 4., neu bearbeitete Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **2006**, 339–345.

- [106] J. M. McGuire, R. L. Bunch, R. C. Anderson, H. E. Boaz, E. H. Flynn, H. M. Powell, J. W. Smith, *Schweiz. Med. Wochenschr.* **1952**, 82, 1064–1065.
- [107] S. T. Gregory, A. Dahlberg, *J. Mol. Biol.* **1999**, 289, 827–834.
- [108] M. Millrose, *Dissertation*, Berlin, **2009**.
- [109] F. Schlünzen, R. Zarivach, J. Harms, A. Bashan, A. Tocij, R. Albrecht, A. Yonath, F. Franceschi, *Nature* **2001**, 413, 814–821.
- [110] M. N. Donin, J. Pagano, J. D. Dutcher, C. M. McKee, *Antibiot. Ann.* **1954**, 179–185.
- [111] C. Djerassi, J. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6390–6394.
- [112] R. W. Burg, B. M. Miller, E. E. Baker, J. Birnbaum, S. A. Currie, R. Hartman, Y.-L. Kong, R. L. Monhaghan, G. Olson, I. Putter, J. B. Tunac, H. Wallick, E. O. Stapley, R. Ōiwa, S. Ōmura, *Antimicrob. Agents Ch.*, **1979**, 15, 361–367.
- [113] C. Bihlmaier, *Dissertation*, Schramberg, **2005**.
- [114] J. M. Hamilton-Miller, *Bacteriol. Rev.* **1973**, 37, 166–196.
- [115] J. L. Hansen, J. A. Ippolito, N. Ban, P. Nissen, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Mol. Cell* **2002**, 10, 117–128.
- [116] C. Christner, G. Küllertz, G. Fischer, *J. Antibiot.* **1998**, 51, 368–371.
- [117] D. C. Limburg, M. J. Gourley, J. S. Williamson, *Nat. Prod. Lett.* **1998**, 12, 97–102.
- [118] G. E. Keck, A. Palani, S. F. McHardy, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3113–3122.
- [119] D. T. Youssef, S. L. Mooberry, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 154–157.
- [120] E. H. Andrianasolo, H. Gross, D. Goeger, M. Musafija-Girt, K. McPhail, R. M. Leal, S. L. Mooberry, W. H. Gerwick, *Org. Lett.* **2008**, 7, 1375–1378.
- [121] G. Habermehl, P. E. Hamann, H. C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie eine Einführung*, 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, **2008**, 612–621.
- [122] P. Jiao, D. C. Swenson, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 636–639.
- [123] H. G. Cutler, R. F. Arrendale, J. P. Springer, P. D. Cole, R. G. Roberts, R. T. Hanlin, *Agr. Chem. Biotechnol.* **1987**, 51, 3331–3338.
- [124] W. Ayer, S. P. Lee, *Can. J. Microbiol.* **1980**, 26, 766–773.

- [125] V. Hellwig, A. Mayer-Bartschmid, H. Muller, G. Greif, G. Kleymann, W. Zitamann, H. Tichy, M. Stadler, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 829–837.
- [126] J. Sekiguchi, H. Kuroda, Y. Yamada, H. Okada, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2341–2342.
- [127] D. Rodphaya, J. Sekiguchi, Y. Yamada, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 629–635.
- [128] A. Hirota, H. Sakai, A. Isogai, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 731–735.
- [129] Y. Fujii, A. Fukuda, T. Hamasaki, I. Ichimoto, H. Nakajima, *Phytochemistry* **1995**, 5, 1443–1446.
- [130] A. Hirota, H. Sakai, A. Isogai, Y. Kitano, Y. Ashida, H. Hirota, T. Takahashi, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 903–904.
- [131] K.-J. Lu, C.-H. Chen, D.-R. Hou, *Tetrahedron* **2009**, 65, 225–231.
- [132] T. T. Haug, S. Kirsch, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 991–993.
- [133] S. F. Kirsch, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2866–2867.
- [134] C. E. Anderson, S. F. Kirsch, L. E. Overman, C. J. Richards, M. P. Watson, *Organometallics* **1999**, 18, 1346–1348.
- [135] S. F. Kirsch, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2859–2861.
- [136] T. Das, N. Jana, S. Nanda, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2644–2647.
- [137] U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1999**.
- [138] B. M. Trost, A. H. Weiss, A. J. Von Wangelin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8–9.
- [139] B. M. Trost, A. H. Weiss, *Org. Lett.* **2006**, 30, 4461–4467.
- [140] H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 634.
- [141] R. Schobert, R. K. Boeckman, J. E. Pero, *Org. Synth.* **2005**, 82, 140–143.
- [142] D. Seebach, M. Züger, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 465–503.
- [143] C. Morin, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5095–5096.
- [144] F. Shafizadeh, P. Chin, *Carbohydr. Res.* **1977**, 58, 79–87.
- [145] F. Shafizadeh, Y. Laj, *Carbohydr. Res.* **1975**, 40, 263–274.

- [146] Y. Laj, F. Shafizadeh, *Carbohydr Res.* **1974**, 38, 177–187.
- [147] R. Furneaux, J. Mason, I. Miller, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 8, 1923–1928.
- [148] F. Shafizadeh, Y. Fu, *Carbohydr. Res.* **1973**, 29, 113–122.
- [149] F. Shafizadeh, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1968**, 23, 419–474.
- [150] D. Gardiner, *J. Chem. Soc.* **1966**, 17, 1473–1476.
- [151] F. Shafizadeh, G. McGinnis, R. Susott, H. Tatton, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2813–2818.
- [152] F. Sharfizadeh, R. Susott, G. McGinnis, *Carbohydr. Res.* **1972**, 22, 63–73.
- [153] F. Shafizadeh, M. Meshreki, R. Susott, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1190–1194.
- [154] Y. Halpern, R. Rieffer, A. Broido, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 204–209.
- [155] S. Kudo, Z. Zhou, K. Yamasaki, K. Norinaga, J. Hayashi, *J. Catalysts* **2013**, 3, 757–773.
- [156] F. Shafizadeh, R. H. Furneaux, T. T. Stevenson, *Carbohydr. Res.* **1979**, 71, 169–191.
- [157] K. Matsumoto, T. Ebata, K. Koseki, H. Kawakami, H. Matsushita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2309–1310.
- [158] K. Matsumoto, T. Ebata, K. Koseki, K. Okano, H. Kawakami, H. Matsushita, *Carbohydr. Res.* **1993**, 246, 345–352.
- [159] A. F. Bochkov, Y. V. Voznyi, *Carbohydr. Res.* **1974**, 32, 1–8.
- [160] B. T. Sharipov, O. Y. Krasnoslobodtseva, L. V. Spirikhin, F. A. Valeev, *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 129–137.
- [161] J. Holz, R. Stürmer, U. Schmidt, H.-J. Drexler, D. Heller, H.-P. Krimmer, A. Börner, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 24, 4615–4624.
- [162] V. Cerè, F. Peri, S. Pollicino, A. Ricci, F. J. Devlin, P. J. Stephens, F. Gasparrini, R. Rompietti, C. Villani, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 664–669.
- [163] S. Ramaswamy, A. C. Oehlschlager, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1145–1156.
- [164] T. Fujisawa, E. Kojima, T. Itoh, T. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6089–6092.
- [165] V. Suresh, J. J. P. Selvan, K. Rajesh, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Asym.* **2008**, 19, 1509–1513.

- [166] M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3252–3257.
- [167] D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, A. J. P. White, *Tetrahedron Asym.* **2004**, 15, 3123–3129.
- [168] M. H. Kerrigan, S.-J. Jeon, Y. K. Chen, L. Salvi, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8434–8445.
- [169] H. Liu, A. Dong, C. Gao, C. Tan, H. Liu, X. Zu, Y. Jiang, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 10013–10021.
- [170] T. Okuyama, Y. Tani, K. Miyake, Y. Y. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1634–1638.
- [171] A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, *Tetrahedron* **1988**, 44, 2021–2031.
- [172] S. Drouet, C. O. Paul-Roth, G. Simonneaux, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2975–2981.
- [173] E. W. Della, S. D. Graney, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3824–3835.
- [174] M. Inouye, M. Ueno, K. Tsuchiya, N. Nakayama, T. Konishi, T. Kitao, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5377–5383.
- [175] K. S. Ravikumar, D. Farquhar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1367–1368.
- [176] J. Zhu, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5348–5351.
- [177] H.-S. Dang, B. P. Roberts, D. A. Tocher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 19, 2452–2461.
- [178] J. E. Cole, W. S. Johnson, P. A. Robins, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1962**, 244–278.
- [179] H. Okawara, H. Nakai, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1087–1090.
- [180] H. P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 11, 2247–2250.
- [181] M. D. B. Fenster, G. R. Dake, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 639–649.
- [182] M. Georgy, P. Lesot, J. M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3543–3549.
- [183] B. Barnickel, *Dissertation*, Bayreuth, **2010**.
- [184] D. Seebach, M. Züger, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 495–503.

- [185] R. Schobert, *Dissertation*, Erlangen, **1985**.
- [186] E. A. Dawes, P. J. Senior, *Adv. Microb. Physiol.* **1973**, 10, 135–266.
- [187] H. G. Schlegel, H. Kaltwasser, G. Gottschalk, *Arch. Microbiol.* **1961**, 38, 209–222.
- [188] B. Sonnleitner, E. Heinzle, G. BrauneGG, R. M. Lafferty, *Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1979**, 7, 1–10.
- [189] G. BrauneGG, B. Sonnleitner, R. M. Lafferty, *Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1978**, 6, 29–37.
- [190] E. Hungerbühler, D. Seebdach, D. Wasmuth, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1467–1487.
- [191] A. Einhorn, E. Hollandt, *Liebigs Ann. Chem.* **1898**, 301, 95–115.
- [192] A. Einhorn, E. Bischoff, B. Szelinski, G. Schupp, E. Spröngerts, K. Ladisch, T. Mauermayer, *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 343, 207–305.
- [193] C. Lu, D. Li, Q. Wang, G. Yang, Z. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 7, 1078–1081.
- [194] J. Christoffers, U. Rößler, *Tetrahedron Asym.* **1998**, 9, 2349–2357.
- [195] J. L. Princival, M. S. C. de Olivera, A. A. Dos Santos, J. V. Comasseto, *Tetrahedron Asym.* **2009**, 20, 2699–2703.
- [196] J. Yoon, E. A. Yoo, J.-Y. Kim, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5405–5412.
- [197] M. G. Organ, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5568–5574.
- [198] E. A. Petrushkina, V. N. Kalinin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, 78, 1897–1899.
- [199] D. H. Burns, J. D. Miller, H.-K. Chan, M. O. Delay, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2125–2133.
- [200] G. Cahiez, C. Chaboche, M. Jézéquel, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2733–2737.
- [201] B. Bogdanović, N. Janke, H.-G. Kinzelmann, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1507–1515.
- [202] B. Bogdanović, S. Liao, R. Mynott, K. Schlichte, U. Westeppe, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1378–1392.
- [203] M. Ostermeier, *Masterarbeit*, Bayreuth, **2011**.
- [204] S. Drouet, C. O. Paul-Roth, G. Simonneaux, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2975–2981.
- [205] G. Mehta, M. Praveen, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 279–280.

- [206] M. Inouye, M. Ueno, K. Tsuchiya, N. Nakayama, T. Konishi, T. Kitao, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5377–5383.
- [207] Y. Schmidt, K. Lehr, U. Breuninger, G. Brand, T. Reiss, B. Breit, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4424–4433.
- [208] J. Matikainen, S. Kaltia, T. Hase, P. Kuronen, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1622–1624.
- [209] J. Grodner, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1648–1654.
- [210] C. Meyer, I. Marek, G. Courtemanche, J. Normant, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 11665–11692.
- [211] M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis A Manual*, 2. Auflage, Wiley, Weinheim, **2002**, S. 740–749.
- [212] B. H. Lipschutz, *Synlett* **1990**, 3, 119–128.
- [213] W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5404–5406.
- [214] E. J. Corey, S. G. Pyne, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3291–3294.
- [215] J. Matsuo, Y. Tanaki, H. Ishibashi, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5262–5267.
- [216] H. A. Bates, S. B. Rosenblum, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3447–3451.
- [217] A. Acetti, E. Brenna, C. Fuganti, F. G. Gatti, L. Malvezzi, S. Serra, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5125–5134.
- [218] C. Ramstadius, O. Hekmat, L. Eriksson, H. Stalbrand, I. Cumpstey, *Tetrahedron Asymm.* **2009**, 20, 795–807.
- [219] X. Ariza, J. Garcia, M. Lopez, L. Montserrat, *Synlett* **2001**, 1, 120–122.
- [220] H. Weber, G. Khorana, *J. Mol. Biol.* **1972**, 72, 219–249.
- [221] M. Imuta, K. Kawai, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3352–3355.
- [222] H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, 23, 4215–4217.
- [223] F. Kopp, P. Knochel, *Synlett* **2007**, 6, 980–982.
- [224] C. Despotopoulou, R. C. Bauer, A. Krasovskiy, P. Mayer, J. M. Stryker, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2499–2506.
- [225] C. Liu, P. Knochel, *Org. Lett.* **2005**, 13, 2543–2546.

- [226] N. Grenouillat, B. Vauzeilles, J. Bono, E. Samain, J. Beau, *Angew. Int. Ed.* **2004**, 43, 4644–4646.
- [227] D. S. Kemp, F. Vellaccio, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1807–1810.
- [228] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Elsevier Spektrum Akademischer Verlag, München, **2004**, S. 197–198.
- [229] J. A. Joosten, B. Evers, R. P. van Summmeren, J. P. Kamerling, J. F. G. Vliegthart, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 18, 3569–3586.
- [230] H. C. Braga, A. D. Wouters, F. B. Zerillo, D. S. Lüdtke, *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 2328–2333.
- [231] Q. Su, L. A. Dakin, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2–24.
- [232] M. Delgado, J. D. Martin, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4798–4816.
- [233] R. Katakya, P. E. Nicholson, D. Parker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 2, 321–327.
- [234] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6666–6675.
- [235] J. A. Marschall, N. H. Andersen, P. C. Johnson, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 186–191.
- [236] M. Koketsu, B. Kuberan, R. J. Linhardt, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3361–3363.
- [237] P. Sarda, A. Olesker, G. Lukacs, *Tetrahedron* **1997**, 53, 5493–5500.
- [238] B. Kuberan, S. A. Sikkander, H. Tomiyama, R. J. Linhardt, *Angew. Chem.* **2003**, 42, 2073–2075.
- [239] A. Lattanzi, F. Sagulo, A. Scettri, *Tetrahedron Asymm.* **1999**, 10, 2023–2035.
- [240] F. Yan, S.-J. Moon, P. Liu, Z. Zaho, J. D. Lipscomb, A. Liu, H. Liu, *Biochemistry* **2007**, 46, 12628–12638.
- [241] S. R. V. Kandula, P. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6149–6151.
- [242] S. El Fangour, A. Guy, J.-P. Vidal, J.-C. Rossi, T. Durand, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 989–997.
- [243] A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, P. Merino, *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, 9, 735–744.

- [244] M. Brimble, M. K. Edmonds, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 9995–10012.
- [245] G. Cainelli, D. Giacomini, P. Galletti, A. Quintavalla, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 10, 1993–2000.
- [246] T. Müller, K. Dettner, K. Seifert, *J. Org. Chem.* **2011**, 30, 6032–6038.
- [247] I. Singh, O. Seitz, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4319–4322.
- [248] G. I. Georg, J. Kant, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 692–695.
- [249] M. J. Comin, B. C. Vu, P. L. Boyer, C. Liao, S. H. Hughes, V. E. Marquez, *Chem. Med. Chem.* **2008**, 3, 1129–1134.
- [250] C. M. J. Fox, R. N. Hiner, U. Warriar, J. D. White, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2923–2926.
- [251] R. C. Jagdhane, M. S. Shashidhar, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7963–7970.
- [252] E. Alvarez, R. Pérez, M. Rico, R. M. Rodriguez, J. D. Martin, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3003–3016.
- [253] T. J. Mosmann, *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55–63.
- [254] M. Qadir, K. L. O’Loughlin, S. M. Fricke, M. R. Baer, *Clin. Cancer Res.* **2005**, 11, 2320–2326.
- [255] J. Schüler, *Bachelorarbeit*, Braunschweig, **2014**.
- [256] H.-S. Oh, R. Xuan, H.-Y. Kang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4458–4463.
- [257] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3215–3217.
- [258] B. Wagh, T. Paul, C. DeBrosse, D. Klepacki, M. C. Small, A. D. MacKerell, R. B. Andrade, *Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 1114–1118.
- [259] V. Velvadapu, R. B. Andrade, *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 145–150.
- [260] O. Hesse, *J. Prakt. Chem.* **1900**, 62, 430–480.
- [261] S. Huneck, K. Schreiber, W. Steglich, *Tetrahedron* **1973**, 29, 3687–3693.
- [262] G. Quinkert, N. Heim, J. W. Bats, H. Oschkinat, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 985–986.

- [263] S. Raghavan, T. Sreekanth, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5595–5597.
- [264] G. Quinkert, N. Heim, J. W. Bats, H. Oschkinat, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 363–365.
- [265] G. Quinkert, E. Fernholz, P. Eckers, D. Neumann, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 1753–1786.
- [266] E. Keinan, S. C. Sinha, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 377–386.
- [267] C. Yu, B. Liu, L. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4281–4285.
- [268] S. Kim, Y. Adiyaman, G. Saha, W. S. Powell, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4445–4448.
- [269] Y. K. Booth, P. Y. Hayes, C. J. Moore, L. K. Lambert, W. Kitchinga, J. J. De Voss, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1111–1117.
- [270] S. H. Lee, M. V. S. Elipe, J. S. Arora, I. A. Blair, *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, 18, 566–578.
- [271] T. J. Donohoe, O. M. H. Williams, G. H. Churchill, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2869–2871.
- [272] M. Theurer, P. Fischer, A. Baro, G. S. Nguyenb, R. Kourist, U. Bornscheuer, S. Laschat, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 3814–3823.
- [273] H. Makabe, Y. Kimura, M. Higuchi, H. Konno, M. Muraic, H. Miyoshi, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3119–3130.
- [274] B. Saikia, T. J. Devi, N. C. Barua, *Tetrahedron* **2013**, 69, 2157–2166.
- [275] D. Ramesh, S. Rajaram, P. Prabhakar, U. Ramulu, D. K. Reddy, Y. Venkateswarlu, *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 1226–1233.
- [276] K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, R. Guduru, B. Banerji, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3633–3644.
- [277] D. R. Williams, S. V. Plummer, S. Patnaik, *Tetrahedron* **2011**, 67, 5083–5097.
- [278] S. Kim, S. M. Jacobo, C.-T. Chang, S. Bellone, W. S. Powell, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1973–1976.
- [279] K. Mori, S. Maemoto, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 863–869.

- [280] J. S. Brimacombe, F. Hunedy, A. M. Mather, L. C. N. Tucker, *Carbohydr. Res.* **1979**, 68, 231–238.
- [281] J. S. Brimacombe, F. Hunedy, L. C. N. Tucker, *Carbohydr. Res.* **1978**, 60, 11–12.
- [282] J. Matikainen, S. Kaltia, T. Hase, P. Kuronen, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1622–1624.
- [283] X. Ariza, J. Garcia, M. Lopez, L. Montserrat, *Synlett* **2001**, 1, 120–122.
- [284] H. Weber, G. Khorana, *J. Mol. Biol.* **1972**, 72, 219–249.
- [285] M. Imuta, K. Kawai, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3352–3355.
- [286] M. Defosseux, N. Blanchard, C. Meyer, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4626–4647.

PUBLIKATIONSLISTE

- M. Ostermeier, R. Schobert: Total Synthesis of (+)-Chloriolide, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4038–4042.

DANKSAGUNG

Ich danke Prof. Dr. Rainer Schobert für die Möglichkeit zur Promotion und die Bereitstellung dieses interessanten Themas. Besonderer Dank gilt ihm für die stete Bereitschaft zur fachlichen Diskussion sowie der Unterstützung.

Danken möchte ich auch Silvia Kastner für die Hilfe bei bürokratischen Dingen, Dr. Claus Hölzel und Dr. Thomas Schmalz für die Behebung von Computerproblemen. Werner Kern danke ich für seine Unterstützung bei technischen Problemen. Des Weiteren danke ich Kerstin Hannemann und Dr. Ulrike Lacher für zahlreiche NMR- und MS-Messungen.

Ich danke meinen Kollegen, Dr. Sebastian Knauer, Dr. Katharina Effenberger, Dr. Miroslava Zoldakova, Katharina Mahal, Julienne Münzner, Dr. Bernhard Biersack, Cornelia Spörlein, Andrea Schlenk, Karl Kempf, Tamara Ackermann, Dr. Bertram Barnickel, Anders Kroscky, Sebastian Loscher, David Linder, Julia Stöckel und Robert Haase für die stets angenehme, kollegiale Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt meinen Laborkollegen René Schmidt, Marina Harras, Markus Winterer, Hussein Kalie, Julia Beneke und Mathias Schwedes für die angenehme Laboratmosphäre. Zudem möchte ich insbesondere Dr. Alexander Gmeiner, Dr. Sandra Breyer und Sebastian Seibt für ihre Starthilfe in den Laboralltag danken.

Meinem langjährigen Labor- und Praktikumpartner Matthias Göhl möchte ich besonders für eine sehr harmonische Zusammenarbeit, produktive wissenschaftliche Diskussionen, und auch Gespräche nicht wissenschaftlicher Art danken.

Danken möchte ich auch allen meinen Grund- sowie Bachelor- und Masterpraktikanten für ihre Unterstützung und die reibungslose Zusammenarbeit. Besonderer Dank gilt Simone

Seeleithner, Carolina Spies, David Linder und Thomas Lubert, die mich im Rahmen von Bachelorarbeiten bzw. Forschungsmodulen sehr unterstützt haben.

Für die Durchführung der Biotests in dieser Arbeit danke ich Prof. Dr. Ursula Bilitewski vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und Katharina Mahal aus unserem Arbeitskreis.

Ich danke meinen Eltern und meiner gesamten Familie für ihre immerwährende Unterstützung, ohne die mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Ganz besonders danke ich meiner Freundin Alexandra Slawinski für ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung.

(EIDESSTATTLICHE) VERSICHERUNGEN UND ERKLÄRUNGEN

(§ 5 Nr. 4 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass keine Tatsachen vorliegen, die mich nach den gesetzlichen Bestimmungen über die Führung akademischer Grade zur Führung eines Doktorgrades unwürdig erscheinen lassen.

(§ 8 S. 2 Nr. 5 PromO)

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass die elektronische Fassung meiner Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung hinsichtlich der eigenständigen Anfertigung der Dissertation unterzogen werden kann.

(§ 8 S. 2 Nr. 7 PromO)

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

(§ 8 S. 2 Nr. 8 PromO)

Ich habe die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades anderweitig eingereicht und habe auch nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden.

(§ 8 S. 2 Nr. 9 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass ich keine Hilfe von gewerbliche Promotionsberatern bzw. -vermittlern in Anspruch genommen habe und auch künftig nicht nehmen werde.

.....

Ort, Datum, Unterschrift